

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

ÜBER ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN
ZELLBILD UND EIWEISSTYP
BEI PLASMOCYTOMEN

Peter Bödefeld



Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. SCHWIEGK

ÜBER ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN ZELLBILD UND
EIWEISSTYP BEI PLASMOCYTOMEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Bödefeld
aus München

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv. Doz. Dr. M. KNEDEL
Korreferent:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 11. 1965

INHALTSVERZEICHNIS

A.	EINLEITUNG	1
B.	DIE PLASMAZELLE	1
	1. Elektronenoptische Untersuchungen an der Plasmazelle	2
	2. Die Abstammung der Plasmazelle und ihre Einordnung in das hämatopoetische und immunologische System des Körpers	3
	3. Neuere Forschungsergebnisse über Lymphocyten und ihre Zusammenhänge mit der Plasmazelle	5
	4. Zur Frage der Blutplasmazelle und der lymphatischen Plasmazelle	6
	5. Cytochemische Untersuchungsergebnisse	7
C.	DIE FUNKTION DES PLASMAZELLSYSTEMS	8
	1. Abgrenzung der Begriffe RES und RHS und die Aufgaben dieser Systeme	8
	2. Die Antikörperproduktion und ihre Beziehung zur Plasmazelle	9
D.	DIE PATHOLOGISCHEN ERSCHEINUNGEN DES PLASMAZELLSYSTEMS	11
	Die verschiedenen Möglichkeiten pathologischer Manifestationen.	
	1. Das Antikörpermangelsyndrom im Zusammenhang mit der Plasmazellulären Antikörpersynthese	11
	2. Entartungen der Plasmazellen und die Eiweißproduktion dieser Zellen	12
	3. Möglichkeiten der Plasmocytomübertragung im Tierversuch	14
E.	DAS PLASMOCYTOM MIT SEINEN MORPHOLOGISCHEN UND HUMORALEN ERSCHEINUNGEN UND SEINE DIAGNOSTIK	16
	1. Die Einteilung der Plasmocytome nach elektrophoretischen Gesichtspunkten	16
	2. Die Beziehungen zwischen der Plasmazellmorphologie und dem humoralem Eiweißbild	16
	3. Die chemische Heterogenität einzelner Globulinfraktionen bei Untersuchung mit verschiedenen elektrophoretischen Methoden und mit der Ultrazentrifuge	18
	4. Chemische Untersuchungen an isolierten Globulinpreparaten	19

dem Kern breit anschmiegt. Doppelkerne sind nicht selten, treten aber in ihrer Häufigkeit gegenüber der beim Plasmocytom in den Hintergrund.

Durch phasenkontrastmikroskopische Untersuchungen konnte bereits mehr über die Feinstruktur der Plasmazelle ausgesagt werden. Im Archoplasma fand man regelmäßig das Zentralkörperchen in Form eines Korns oder Doppelkorns. Außerdem ist dort der Golgiapparat lokalisiert. Bei diesem handelt es sich um eine weitverzweigte, zarte Plasmastruktur, die sich nach besonderer Fixierung in charakteristischer Weise mit Silber oder Osmium imprägniert (92).

In den peripheren Cytoplasmaabschnitten finden sich körnige, stab- und fadenförmige Mitochondrien und Lipochondrien. Bei den panoptischen Färbungen stellen sie sich nicht dar. Sie treten vielmehr - weil herausgelöst - als wechselnd große, optisch leere Vakuolen in Erscheinung. Die Mitochondrien sind bei unreifen Plasmazellen zahlreich, von plumper Form und besonderer Größe. Mit zunehmender Alterung der Zelle wird ihre Anzahl geringer und sie verlieren ihre plumpe Form.

1. Elektronenoptische Untersuchungen an der Plasmazelle

Elektronenoptische Untersuchungen an der Zelle und dem Zellkern brachten weitere Aufschlüsse. So ließ sich feststellen, daß der Kern der Plasmazelle eine doppelte Membran aufweist. An einzelnen Stellen, zumeist dort, wo "Radspeichen" an den Rand stoßen, sind Kernporen nachweisbar, so daß ein direkter Austausch von Kern- und Cytoplasmamaterial wahrscheinlich ist (103).

Bereits im Lichtmikroskop ist oft eine wabige Struktur des Cytoplasmas erkennbar. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, daß sich das Cytoplasma der ausgereiften Plasmazelle im wesentlichen aus dem Ergastoplasma und dem Golgiapparat aufbaut (6, 8, 10, 50, 73, 95, 103).

Dieses Ergastoplasma stellt ein System paralleler, meist konzentrisch um den Kern, um die Mitochondrien und in Form von Nebenkernen geordneter, etwa 80 Å dicker Membranen dar, die miteinander anastomosierende, 400 bis 800 Å breite Ergastoplasmalamellen formen. An der Innenseite liegen in regelmäßigen Abständen dunkle Körnchen, die Paladeschen Granula (5). Zwischen jeweils zwei Ergastoplasmalamellen befinden sich schlauchartige Hohlräume, die mit homogenem Inhalt gefüllt scheinen.

Die Palade'schen Granula sind nach dem heutigen Stand der Kenntnisse identisch mit Ribosomen, stark RNS-reichen Korpuskeln, an deren Oberfläche sich die vom Zellkern gelieferten Matrizen für die Eiweißsynthese in Gestalt der "Messenger-RNS" auflagern. Die Ribosomen (bzw. Paladegranula) sind damit als der Ort der Polypeptidsynthese in der Zelle anzusprechen. Die "Messenger-RNS" fungiert

dabei als Übermittler des "genetischen Code", sie determiniert die Reihenfolge der Aminosäuren in der Polypeptidkette.

Es ist damit über die rein deskriptive Erfassung eines Zusammenhanges zwischen Ribosomengehalt einerseits und Polypeptidsynthese einer Zelle andererseits eine exakte Grundlage für die ausschlaggebende Bedeutung dieses Systems im Rahmen der Eiweißsynthese gegeben.

Ferner ist die Basophilie, das färberisch-lichtmikroskopische Äquivalent des Eragstoplasmas, in der klinischen Hämatologie, mit guten Belegen, als Ausdruck einer hohen Eiweißsynthese der Zelle anzusehen. Durch diese Ergebnisse wurden die Theorien über die Eiweißsynthese der Plasmazelle weitgehend bewiesen. Es muß nach dem heutigen Wissen für den Nachweis der Eiweißsynthese das Vorhandensein von Ergastoplasma in der Zelle gefordert werden.

In Bezug auf die Herkunft der Plasmazelle konnten bislang noch nicht alle strittigen Fragen abschließend geklärt werden. UNDRITZ (10) faßt die Plasmazellen als ein vollkommen unabhängiges System auf, daß sich von einem Plasmoblasten her regeneriert. Nach dieser Auffassung müßten an jeder Stelle des Körpers spezifische Plasmoblasten vorhanden sein, die im Bedarfsfalle Plasmazellen bilden könnten.

2. Die Abstammung der Plasmazelle und ihre Einordnung in das hämatopoetische und immunologische System des Körpers

ROHR (75) und UNNA (98) ordnen die Plasmazellen dem reticulohistocytären System zu. Ob innerhalb diesen Systems die Plasmazelle eine unabhängige Stellung einnimmt, oder ob sie sich ubiquitär aus lymphoiden Retikulumzellen, aus Histiocyten oder aus perivaskulären Zellen entwickelt, hält ROHR für unentschieden, neigt jedoch zu letzterer Ansicht.

Theorien, bei denen die Plasmazellen auf Makrophagen, Osteoblasten, Osteoklasten oder Erythroblasten zurückzuführen sind, sind nur ungenügend untermauert und scheinen nach den letzten Ergebnissen nicht zuzutreffen.

FLEISCHACKER (10) hat auf Grund cytologischer Untersuchungen im Knochenmark die von Histologen wie CAJAL (10) und MILLER (10) u. a. vertretene Ansicht wieder aufgenommen, wonach sich die Plasmazellen aus dem undifferenzierten Mesenchym regenerieren. Diese Meinung überschneidet sich mit der ROHRs, der im Zusammenhang mit der biologischen Funktion des RHS von "aktivem Mesenchym" spricht (75). Somit ist die Auffassung FLEISCHACKERS letztendlich eine Frage nach dem Zusammenhang zwischen Mesenchym, Retikulum, Plasmazelle einerseits und dem immunologischen Abwehrmechanismus des Körpers andererseits.

Zahlreiche Autoren nehmen einen lymphocytären Ursprung der Plasmazelle an, in letzterer Zeit vor allem DUBOIS-FERRIÈRE (10).

Die Beweisführung beruht im Wesentlichen auf der morphologischen Ähnlichkeit der beiden Zellarten, den ähnlichen Einschlusskörpern und dem gemeinsamen Vorkommen in chronisch - entzündlichen Infiltraten.

Gewisse Beziehungen zwischen den Lymphocyten und den Plasmazellen müssen auf Grund der zahlreichen morphologischen Überschneidungen bei den Fehldifferenzierungen der Retikulosen angenommen werden. Ob sich daraus aber eine Abstammung der Plasmazelle vom Lymphocyten ableiten läßt, scheint doch sehr fraglich.

Berücksichtigt man in dieser Hinsicht neuere elektronenmikroskopische Untersuchungen, so ergibt sich allenfalls die Frage, ob sich Lymphocyten im Gewebe zu lymphoiden Retikulumzellen entwickeln können (40, 41). Diese elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten, daß die Ausbildung des spezifischen Ergastoplasmas direkt verfolgt werden konnte, daß sich unter dem Einfluß von Antigenstimulierungen in den nicht phagocytierenden lymphoiden Retikulumzellen (ROHR) ein Ergastoplasma entwickelte und diese Zellen innerhalb von 24 bis 28 Stunden zu Plasmazellen wurden (10, 8, 95, 9). Ob in gleicher Weise auch aus Adventitiazellen Plasmazellen entstehen können blieb offen, wird jedoch von ROHR und AMANO angenommen. Bei den im Blut kreisenden Lymphocyten konnte eine Umwandlung in Plasmazellen in keinem Falle beobachtet werden. Es bliebe also die Frage einer Umwandlung des Lymphocyten im Gewebe zu einer lymphoiden Retikulumzelle offen. Diese Frage wird von den meisten Hämatologen verneint. Bei von HARRIS und Mitarb. (40, 41) durchgeführten Versuchen an bestrahlten Tieren wurde eine Antikörperbildung durch übertragene Lymphocyten beobachtet. Bei Übertragung von Monocyten der Granulocyten konnte keine Antikörperbildung erreicht werden. (14, 15, 19). Da nun andererseits an der Antikörperbildung durch Plasmazellen heute kein Zweifel mehr besteht, müßte man annehmen, daß sich die übertragenen Lymphocyten zu typischen Plasmazellen entwickelt hätten. Wie weit diese Untersuchungen zutreffen, muß erst noch abgeklärt werden.

Akzeptiert man jedoch diese Umwandlung der Lymphocyten zu lymphoiden Retikulumzellen und dann zu Plasmazellen, so wird die Frage nach einem lymphocytären Ursprung der Plasmazelle gegenstandslos, da es sich hier dann um weitergehende Zusammenhänge des Ineinandergreifens von Mesenchym, Retikulum und lymphoiden Elementen handelt.

In diesem Punkt kommt ROHR zu der Meinung, daß man im Gegensatz zu früheren, dualistischen und trialistischen Auffassungen heute eine retikuläre Zellform annehmen muß, die multivalente Potenzen besitzt und unter gewissen Umständen, bzw. adäquaten Reizen sowohl blutbildend werden kann, wie auch auf schädliche Einwirkungen des Organismus mit verschiedenen Zellformen reagieren kann.

Diese Auffassung wird durch mannigfaltige Ergebnisse aus dem Bereich der Plasmazellfunktion gestützt (20, 75). Auch lassen sich,

ausgehend von einer multivalenten Retikulumzelle, die vielen morphologischen Überschneidungen im Rahmen der Retikulosen erklären. Die enge Beziehung der Plasmazellen zu den Retikulumzellen zeigt sich auch in der gemeinsamen perivaskulären Lagerung an den Sinus des Knochenmarks. Neben den Retikulumzellen - die dort gleichzeitig die Eigenschaften der Adventitiazellen haben - liegen die Plasmazellen und die Heparinocyten bzw. Gewebsmastzellen. Ferner zeigte sich im Knochenmarksexplantat, daß bei einer in-vitro-Kultur die Retikulumzellen und die Plasmazellen die längste Überlebensdauer besaßen, die sich erheblich von der Überlebensdauer anderer Zellen unterschied! Ihnen am nächsten kamen die Lymphocyten (BORCHERS). An dieser Stelle seien noch einige Bemerkungen über neuere Forschungsergebnisse und Theorien über den Lymphocyten gestattet.

3. Neuere Forschungsergebnisse über Lymphocyten und ihre Zusammenhänge mit der Plasmazelle

GRUNDMANN (34a, 34b, 3a) tritt für die Unterscheidung von zwei Lymphocytentypen ein. Er unterschied mit Hilfe der Methylenblaufärbung einen Follikellymphocyten und einen Sinuslymphocyten. Beide treten im peripheren Blut auf und unterscheiden sich morphologisch auf Grund ihrer nucleolären Struktur:

Der Follikellymphocyt ist makro- und mononucleolär, die Nucleolen sind mit scharfem Rand gegenüber dem Karyoplasma angesetzt.

Der Sinuslymphocyt ist polynucleolär, hat mehr punktförmige Nucleolen und häufig einen eingekerbten Kern.

Ferner zeigt der Follikellymphocyt ein schmalsaumiges Plasma mit mäßiger Anzahl an Mitochondrien. Der Sinuslymphocyt hat ein stärker ausgeprägtes Cytoplasma und mehr Mitochondrien.

Der Follikellymphocyt wird im interfollikularen Gewebe der Lymphknoten, der Milz und des Thymus gebildet. Der Sinuslymphocyt entstammt dem sinusnahen Markstrang der Lymphknoten und der roten Milzpulpa.

Auch funktionell wurden einige Unterschiede beschrieben und zwar wurde angegeben, daß die Follikellymphocyten bei bakteriellen und auch Virusinfektionen in den Anfangs- bzw. in den akuten Stadien auftreten, während die Sinuslymphocyten mehr in den späteren Stadien zu sehen sind.

GRUNDMANN sieht in den Sinuslymphocyten und den Plasmazellen eine "funktionelle Einheit". Er nimmt an, daß zusammen mit der Plasmazellbildung auch die Bildung der Sinuslymphocyten angeregt wird, bzw. das sinuslymphopoetische Gewebe stimuliert wird. Als morphologischen Ausdruck hierfür sieht er die in der zweiten Phase der postinfektiösen Lymphocytose auftretende Vermehrung der Sinuslymphocyten. Weiterhin wird diskutiert, ob die Sinuslymphocyten und die Plasmazellen eine gemeinsame Stammzelle haben.

Unabhängig davon weisen funktionelle Beziehungen auf die Abstammung der Plasmazelle aus dem RHS, bzw. auf die multivalenten Potenzen der lymphoiden Retikulumzelle hin. An Hand eingehender Untersuchungen über die Lokalisierung und zellulären Aspekte der Antikörperbildung kommt FAGRAEUS (20, 11) zu der Auffassung, daß Zellen der verschiedensten Organe, die zum RHS gehören unter direktem oder wahrscheinlich indirektem Einfluß eines Antigens Antikörper bilden können. Diese Zellen nehmen dabei die verschiedensten Formen an. Die Plasmazelle ist davon nur eine, eine sehr aktive Form. Die unreifen Plasmazellen sollen nach ihrer Ansicht als die morphologische Manifestation einer Retikulumzelle mit maximaler Aktivität an Antikörperproduktion angesehen werden, eher denn als ein Zelltyp für sich.

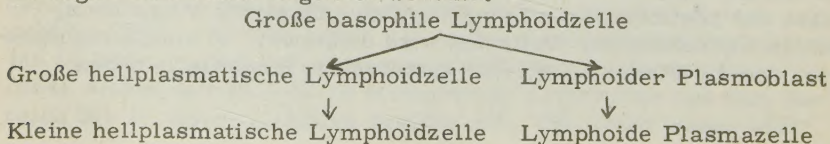
Auch BURNET (11) kommt zu einer ähnlichen Auffassung: Die Zellen eines jeden "Clone" der Mesenchymalzellen können unter angemessenen Bedingungen der inneren Umgebung die Bedeutung von Stammzellen annehmen, Makrophagen, Lymphocyten und Plasmazellen. Die Formen welche zur Beobachtung gelangen, stellen im wesentlichen eine Widerspiegelung der Funktion dar, welche die Zellen im Augenblick ihrer Fixation gerade inne hatten.

BURNET ist auch der Ansicht, daß aller Wahrscheinlichkeit nach auch die Fibroblasten als ein Produkt der Mesenchymzellen angesehen werden müssen, wenngleich auch die Möglichkeit der Rückwandlung zu einem der speziellen Funktionstypen nicht nachgewiesen ist.

4. Zur Frage der Blutplasmazelle und der lymphatischen Plasmazelle

In der Frage der Blutplasmazelle - auch lymphatische Plasmazelle bezeichnet - ist bis heute noch keine Einigung erzielt worden. JORKE (53) unterscheidet bei diesem Fragenkomplex insgesamt 5 Zelltypen: eine "große basophile Lymphoidzelle", eine "große hellplasmatische Lymphoidzelle", einen "lymphoiden Plasmoblast" und schließlich eine "lymphoide Plasmazelle". Den lymphoiden Plasmoblasten und die lymphoide Plasmazelle faßt er unter dem Begriff der "Blutplasmazelle" zusammen. Er unterteilt ferner diese fünf Zelltypen in drei Gruppen, die "Blutplasmazellen", die "hellplasmatischen Lymphoidzellen" und die "basophilen Lymphoidzellen". Der basophilen Lymphoidzelle schreibt er eventuelle pluripotente Stammzellfunktionen zu, da er Übergänge zu den beiden anderen Gruppen beobachten konnte (51, 52, 53, 14, 34, 37).

Es ergibt sich somit folgendes Schema:



Bei den großen basophilen Lymphoidzellen wurden teilweise Anfänge einer Ergastoplasmaentwicklung beobachtet. Teilweise konnte aber nur neben dem randständigen endoplasmatischen Retikulum eine randständig vermehrte Paladesche Granula beobachtet werden, die sich aber nicht zu einer eindeutigen Ergastoplasmastruktur weiterentwickelte. In den hellplasmatischen Lymphoidzellen nahm diese Paladesche Granula mehr und mehr ab, entsprechend der schwindenden Plasmabasophilie. Der Kern näherte sich in seiner Struktur der des Lymphocytenkerns. Die kleine hellplasmatische Lymphoidzelle unterscheidet sich vom Lymphocyten nur durch ein weitaus stärker ausgebildetes endoplasmatisches Retikulum und die zahlreicheren und kleineren Mitochondrien.

Bei anders verlaufender Differenzierung der basophilen Lymphoidzellen ordnen sich die Paladeschen Granula und das endoplasmatische Retikulum zu Ergastoplasmastrukturen und weiter in typischer Weise um den noch nucleolohaltigen Kern. Es kommt also zur Ausbildung der typischen Ergastoplasmastruktur und ihrer charakteristischen Anordnung, welches für den Nachweis der Plasmazellen gefordert werden muß (51, 52, 20).

Auch BRAUNSTEINER (54) beschreibt das Auftreten von Zellen mit typischer Ergastoplasmastruktur im Verlauf von Infekten im menschlichen Blut, jedoch seien diese Zellen in viel geringerem Prozentsatz vorhanden denn die lymphoiden Zellen. Somit wäre die ursprüngliche Diskrepanz der JORKE'schen und BRAUNSTEINER'schen Ergebnisse nur noch quantitativer Natur.

Daran, daß die Blutplasmazellen echte Plasmazellen sind, besteht nach dem Nachweis des Ergastoplasmas in diesen Zellen kein Zweifel mehr. Neben diesen Blutplasmazellen besteht noch eine, streng von den Blutplasmazellen zu unterscheidende, hellplasmatische Lymphoidzelle, welche kein Eiweiß synthetisiert.

An Hand von Beobachtungen und Zählungen bei verschiedenen Krankheitsbildern scheint die hellplasmatische Lymphoidzelle gewissermaßen ein Spiegelbild der RHS-Aktivität zu sein. Ihre funktionelle Aktivität mit der Fähigkeit ins Entzündungsgebiet einzuwandern, läßt sie an der Infektabwehr des Organismus teilnehmen (53).

5. Cytochemische Untersuchungsergebnisse

Weitere Aspekte bietet die cytochemische Untersuchung der Plasmazellen:

Die Plasmazelle zeichnet sich durch einen außerordentlichen Reichtum an Ribonukleoproteiden aus, welche im Cytoplasma in Form der Paladeschen Granula mit den Ribonukleoproteiden identisch ist, doch gibt es auch noch Vertreter der Meinung, sie sei lediglich Träger derselben (10, 62).

Entsprechend dem RNP-Gehalt ist die Pyroninfärbung stark positiv (98). Die Cytoplasmabasophilie ist im wesentlichen gleichfalls eine

Erscheinung der Ribonukleinsäurekonzentration, bei deren Verringerung der rötliche Grundton der Zelle zu Tage tritt. Der Zusammenhang der RNP mit den Paladeschen Granula wurde durch Ultrazentrifugenuntersuchungen bestätigt. Durch spektrographische Untersuchungen konnte ferner der RNS-Gehalt der Plasmazelle quantitativ bestimmt werden (6, 96).

Neben der Cytoplasmabasophilie sind die Plasmaeinschlüsse, wie die RUSSEL'schen Körperchen und Kristalle, für die Cytochemie von großem Interesse. Solche Ablagerungen werden sowohl bei neoplastischer wie auch reaktiver Vermehrung der Plasmazellen gefunden. Nach PEARSE und WHITE (10) bestehen die RUSSEL'schen Körperchen vorwiegend aus Muko- und Glykoproteiden. Die PAS-Reaktion ist dementsprechend positiv.

Den kristallinen Einschlüssen liegt ein ähnlicher chemischer Aufbau zugrunde. Sie zeigen färberisch und histochemisch ein sehr ähnliches Verhalten. Der kristallgitterartige Aufbau dieser Substanzen ist dem der β -Laktoglobulinkristalle sehr ähnlich. GRUNDNER-CULEMANN (10) nehmen das Vorliegen von Glykolipoiden an. Im gesamten werden so geartete Einschlüsse von den meisten Autoren heute als Störungen der Eiweißsekretion gedeutet.

An Fermenten wurde bisher nur die alkalische Phosphatase mit einiger Sicherheit in den Plasmazellen nachgewiesen.

C. DIE FUNKTION DES PLASMAZELLSYSTEMS

1. Abgrenzung der Begriffe RES und RHS und die Aufgaben dieser Systeme

Die Funktion der Plasmazelle ist eng verknüpft mit der Aufgabe des RHS.

Der Begriff des ASCHOFF'schen RES, der im wesentlichen auf der speichernden und phagocytierenden Fähigkeit dieser Zellen aufgebaut war, scheint heute als zu eng gegriffen. Es wurde dabei die biologische Rolle des sogenannten "aktiven Mesenchyms", des wesentlichsten Abwehrmechanismus bei den verschiedenen Formen der Entzündung, zu wenig berücksichtigt. Zu den früher vernachlässigten Abkömmlingen des Retikulum bzw. des adventitiellen Gewebes gehört vor allem die Plasmazelle. Sie ist heute allgemein als wichtiges Stoffwechselelement, vor allem als Bildner des Antikörperglobulins anerkannt (ROHR, EHRICH, ENGELHART, 75). Auch andere Elemente des entzündlichen Granulationsgewebes, wie Gewebsmastzellen Epitheloidzellen usw. entstammen diesem perivaskulären, histiocytärem System. So zählt man heute folgende Bestandteile zum RHS (55):

1. Die retikulumzellige Komponente der Milz, der Lymphknoten, der Leber und des Knochenmarkes.

2. Die endothelartige Komponente mit den retikulogenen Endothelzellen der Milz- und Lymph- und Knochenmarksinus ohne Grundhäutchen.
3. Die histiocytäre Komponente, wobei die Histiocyten zumeist in den perivaskulären und adventitiellen Zonen verankert sind und damit praktisch ubiquitär sind, ferner die subendothelialen Indifferenzzonen und adventitiellen Zellager und Freesen.

Das RHS ist durch einen syncytial - fibrillären Feinbau gekennzeichnet. Diese Struktur wird auch bei den Reaktionen des Systems beibehalten. Die Bildung der agyrophilen Fasern steht in engem Zusammenhang mit den Bildungszellen, der intraplasmatische Verlauf solcher Fasern ist erwiesen.

Weiterhin besitzt das System auch die Fähigkeit zu postnataler, metaplastischer Blutbildung, auf bestimmte, größtenteils heute noch nicht näher bekannte Reize hin.

Aus all diesen Gründen scheint es gerechtfertigt zu sein, in Erweiterung des alten Begriffes des RES, heute von einem "retikulohistocytärem System" - dem RHS - zu sprechen (ROHR).

2. Die Antikörperproduktion und ihre Beziehung zur Plasmazelle

Die Plasmazellen sind schon 1913 von HUEBSCHMANN für die Antikörperproduktion verantwortlich gemacht worden. BING und PLUM brachten die Vermehrung bestimmter Zellen des RHS, insbesondere der Plasmazellen schon 1937 mit einer gleichzeitig bestehenden Hyperproteinämie in Verbindung. 1948 konnte FAGRAEUS (20) bei Versuchen an Kaninchen eine Plasmazellvermehrung bei gleichzeitig direkt meßbarem Anstieg des Antikörpertiters feststellen (weitere Lit.: 16, 67). Besonders die unreifen Plasmazellen sollen eine überaus starke Aktivität im Hinblick auf die Antikörperproduktion, bzw. die γ -Globulinproduktion entfalten, die bei ausgereiften Zellen wiederum zurückgehen soll. Auch MOESCHLIN (67 b) wies darauf hin, daß besonders die heranreifenden Plasmazellen phasenmikroskopisch positive Granula enthalten, deren Verstärktes Erscheinen mit einem vermehrten Auftreten von γ -Globulinen einhergeht. In weiteren Arbeiten wurde von MOESCHLIN und Mitarb. (67a, 67c) ein direkter Nachweis grösserer Antikörpermengen in einer bestimmten Zellart durch Ausnutzung der agglutinierenden oder präzipitierenden Eigenschaften der Antikörper geführt. An Milzaufschwemmungen von mit Paratyphus-Typhusvakzinen behandelten Kaninchen wurde die Agglutination der Paratyphusbazillen in erster Linie an im Phasenkontrast positiven Plasmazellen beobachtet. Nach Schichtaufnahmen gewann man den Eindruck, daß die Agglutination der Bazillen besonders stark über den eigentlich phasenpositiven Granula erfolgte.

Andere Autoren fanden, daß die Antikörperproduktion erst mit dem Auftreten von reifen Plasmazellen ihren Höhepunkt erreicht. Zusammenfassend ist aber doch festzustellen, daß es heute als sicher gelten kann, daß die unreifen Plasmazellen die zelluläre Bildungsstätte der Antikörper darstellen (16, 19, 67, weitere Literatur dort). Gleichfalls ist die plasmazelluläre Antikörperbildung durch die COONS' sche Fluoreszenzmethode nachweisbar (19, 90). Der direkte Nachweis der Globulinproduktion wurde durch elektronenmikroskopische Untersuchungen an den Plasmazellen geführt. Plasmazellen weisen ein spezifisch organisiertes Ergastoplasma auf, wie es nur bei Eiweißsynthetisierenden und eiweißsezernierenden Zellen gefunden wird (10, 8, 5, 73, 94, 98). Ferner konnte eine Anfüllung der Ergastoplasmaschläuche bei antigenstimulierten Plasmazellen gefunden werden. Auch konnte eine Plasmazellvermehrung in Lymphknoten und Milz bei antigenem Stimulus beobachtet werden (90). Die Lymphocyten oder Phagocyten weisen keine vergleichbare Struktur auf.

Die Ausbildung des Ergastoplasmas in den Plasmazellen ist wiederum vom Funktionszustand der Zelle abhängig (10). Im Verlauf von Immunisierungsvorgängen konnte die Entwicklung des Ergastoplasmas in allen Stufen verfolgt werden. In den lymphoiden Retikulumzellen der Milz, der Lymphknoten und des Knochenmarks bilden sich innerhalb von 24 - 28 Stunden nach Injektion des Antigens die ersten ergastoplasmatischen Säcke aus, an die sich die bis dahin im Cytoplasma verstreut liegende Palade' sche Granula anlagert. Nach drei bis fünf Tagen, kurz vor dem Höhepunkt des Antikörpertiters im Plasma sind die typischen Plasmazellen ausgebildet. Das Ergastoplasma entwickelt sich dabei nie in phagocytierenden Zellen, in solchen läßt sich dabei jedoch morphologisch der Abbau des Antigenmaterials verfolgen. Nach allgemein verbreiteter Ansicht kommt besonders den Phagocyten eine antigenaufbereitende Funktion zu (19, 18a). Sie besteht darin, die zugeführten Antigene elektiv zu speichern und korpuskuläre und großmolekulare Antigene in kleinemolekulare, häufig sogar in mehrere, für sich spezifisch Antigene Körper abzubauen (19). Mitunter scheint es, als ob aus den Phagocyten abgebaute Antigenteilchen in die Plasmazellen überträten.

Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen der THORELL' schen Arbeitsgruppe (96) überein, die auf Grund spektrophotometrischer und histochemischer Untersuchungen an den RNP-reichen Plasmazellen für diese eine lebhaftete Eiweißbildung annehmen.

D. DIE PATHOLOGISCHEN ERSCHEINUNGEN DES PLASMAZELLSYSTEMS

Die verschiedenen Möglichkeiten pathologischer Manifestationen

Wie schon im vorhergehenden Teil gesagt wurde, ist das System der Plasmazellen auf das Engste mit den immunologischen Vorgängen der Infektabwehr verknüpft. Es wurde daher schon frühzeitig versucht, eine Relation zwischen Veränderungen der Zellmorphie und des humoralen Eiweißbildes zu finden. Diese Beziehungen, von ihren pathologischen Manifestationen aus gesehen, ermöglichen eine Einteilung in drei Gruppen (109):

1. Reaktive Verschiebungen, wobei Produktionsstätten, Speichermechanismus und Eliminationsvorgänge primär nicht erkrankt sind. Solche Verschiebungen von Serumproteinen und weißen Blutzellen findet man z. B. bei akut-entzündlichen Erkrankungen.
2. Bildungsstörungen von Blutzellen und/oder Proteinen mit primärer Erkrankung der Produktionsstätten. Eine Zellbildungsstörung liegt z. B. bei leukämischen Erkrankungen vor; eine kombinierte Störung, d. h. eine Störung der Zellbildung und der Proteinbildung liegt beim Plasmocytom vor.
3. Störungen der Speicherung und Elimination von Zellen und Proteinen, wie z. B. erhöhter Eiweißumsatz bei nephrotischem Syndrom, infolge vermehrter Verluste bestimmter Proteine durch die Niere.

Im Rahmen dieser Arbeit interessiert speziell die zweite Gruppe, das Verhalten der Plasmazellen im Zusammenhang mit Veränderungen des Serumeiweißbildes, besonders im Hinblick auf Verschiebungen der γ -Globuline.

Eine Vermehrung der Plasmazellen findet sich, entsprechend ihrer Eigenschaft als Antikörperbildner, bei allen akuten und vor allem chronischen Infekten. Weiterhin findet sie sich bei rheumatischen und allergischen Erkrankungen und bei Erkrankungen der Leber. Bei solchen reaktiven Reizzuständen des Knochenmarks wurden schon Vermehrungen der Plasmazellen bis auf 20 % der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks gefunden (92, 36).

1. Das Antikörpermangelsyndrom im Zusammenhang mit der plasmazellulären Antikörpersynthese

Bei Verminderung der Plasmazellen findet sich das Bild eines Antikörpermangelsyndroms. BRUTON beschrieb 1952 erstmals den Fall eines achtjährigen Knabens, der seit Jahren eine sich in ununterbrochener Reihenfolge hinziehende Kette von Infekten aufwies (76). Dieses Krankheitsbild wies ein fast völliges Fehlen der γ -Globuline auf. BRUTON schlug daher die Bezeichnung "Agammaglobulinämie" vor.

Die zutreffendere Bezeichnung "Antikörpermangelsyndrom" wurde später von Barandun (76) vorgeschlagen; er konnte auch bald am Beispiel eines Patienten mit einem Antikörpermangelsyndrom zeigen, daß trotz normaler γ -Globulinkonzentration im Serum ein Antikörpermangel bestehen kann, so daß in erster Linie das Unvermögen des Organismus humorale Antikörper zu bilden, für die Pathogenese ausschlaggebend ist.

Weiterhin wurde im Laufe der Untersuchungen festgestellt, daß bei allen α - bzw. hypogammaglobulinämischen Antikörpermangelsyndromen die Plasmazellen im Knochenmark und lymphoretikulären Gewebe vermindert waren oder völlig fehlten. Gleichzeitig sind aber auch Fälle beobachtet worden, die neben normalen γ -Globulin auch Paraproteine aufwiesen. Man muß daher annehmen, daß die Fähigkeit Antikörper zu bilden nicht mit der Fähigkeit γ -Globulin zu bilden identisch ist, sondern daß es sich hierbei um zwei Aufbaustufen handelt. Ferner muß man heute annehmen, daß neben spezifischen γ -Globulinen mit Antikörperfunktion auch solche ohne diese Spezifität existieren (76). Auch kann das Bild der Agammaglobulinämie nicht als Abbaustörung gesehen werden, im Sinne eines vermehrten γ -Globulinabbaues, da injiziertes γ -Globulin normal lange im Blut kreist.

Die bei diesen Fällen erhobenen Befunde unterstützt weiterhin die Vorstellung der γ -Globulin- und Antikörpersynthese in den Plasmazellen.

2. Entartungen der Plasmazellen und die Eiweißproduktion dieser Zellen

Bei den primären Erkrankungen des plasmazellulären Systems steht aber doch die neoplastische Entartung der Plasmazellproliferation im Vordergrund, die gleichzeitig durch das Auftreten von Paraproteinen im Serum gekennzeichnet ist.

Es handelt sich dabei um eine teilweise oder komplette Entartung der Plasmazellen, mit zum Teil höchstgradiger Vermehrung der Plasmazellen einerseits und einer Verdrängung des normalen Parenchyms andererseits. Es wurde Vermehrungen bis über 80 % der kernhaltigen Zellen im Knochenmarksausstrich festgestellt.

Das Wesen des Plasmocytoms besteht aber nicht allein in der Vermehrung, sondern vor allem in der Entartung der Zellen. Dies bezieht sich morphologisch auf Anisocytos, Plasmaveränderungen, Kernveränderungen und Einschlüsse in Form vermehrter Russelkörperchen oder kristalliner Einschlüsse wie Auerstäbchen usw..

Funktionell drückt sich die Entartung in der Bildung der Paraproteine und des BENCE-JONES-Uroproteins aus. Beide Proteinarten konnten durch Ultrazentrifugenuntersuchungen und elektrophoretische Untersuchungen in den Plasmazellen selbst nachgewiesen werden. (83, weit. Lit. 10, 74). Andere Autoren fanden keine feststellbaren Mengen von γ -Globulinen oder Paraproteinen in den Zellen, dagegen stellten sie eine Anreicherung der Proteine an der Zelloberfläche fest (105).

Mit fortschreitender Entartung der Plasmazellen, bzw. mit Zunahme der Paraproteine kann es im Rahmen eines Plasmocytoms sogar zur Ausbildung eines Antikörpermangelsyndroms kommen, da die entarteten Zellen offenbar nicht mehr in der Lage sind, normales γ -Globulin und Antikörper zu bilden (10).

Beim Plasmocytom finden sich in 97 % der Fälle Paraproteine im Serum (10). In den restlichen Fällen konnte beim Fehlen der Paraproteine im Serum fast immer eine BENCE-JONES-Paraproteinurie gefunden werden. Aus diesem Phänomen läßt sich schließen, daß das BENCE-JONES-Uroprotein eine Vorstufe des γ -Globulins darstellt, in jedem Falle ist es jedoch kein Abbauprodukt des γ -Globulins.

Hier bleibt die Frage offen, ob das Auftreten des BENCE-JONES-Uroproteins auf einer Unfähigkeit der Zellen zum weiteren Aufbau des Globulinmoleküls beruht, oder ob es sich um gesteigerte Eliminationsvorgänge handelt.

Weiter ist hier jedoch von Wichtigkeit, daß der Abnahme der Proteinbildung eine Abnahme des Ergastoplasmas in den Tumorzellen parallel geht. Es kann bei hochgradiger Entdifferenzierung der Zellen sogar eine absolut verminderte Globulinfraction auftreten (10).

Aus der Tatsache, daß neben den Paraproteinen im Falle eines Plasmocytoms auch noch normales γ -Globulin mit Antikörperfunktion vorhanden ist und auch aus morphologischen Hinweisen (BORCHERS) kann man folgern, daß neben den entarteten Zellen auch bei fortgeschrittenem Prozeß noch normal funktionierende Zellen vorhanden sind. Zusammenfassend sei nach unserem heutigen Wissensstand über die Paraproteinämien im Zusammenhang mit dem Plasmocytom folgende Tatsachen einwandfrei bewiesen: (56)

1. Die physiologischen und pathophysiologisch-reaktiven Plasmazellen, sowie die verschiedenen Formen der entdifferenzierten Plasmocytomzelle sind retikulogener Herkunft.
2. Beide Zellen, Plasmazellen und Plasmocytomzellen stehen in enger Beziehung zum Eiweißstoffwechsel.
3. Eine besonders starke und charakteristische Hyperproteinämie wird beim Morbus Waldenström und beim Plasmocytom angetroffen (echte Paraproteinämie). Diese läßt sich nicht nur elektrophoretisch und immunologisch nach der elektrischen Ladung bzw. der Wanderungsgeschwindigkeit der Proteine, sondern auch mittels Ultrazentrifuge nach der Größe der Molekulargewichte spezifizieren.
4. Es gibt neben den verschiedenen cytologisch zu differenzierenden Formen von Plasmocytomen (von sog. unreifen atypischen, am stärksten entdifferenzierten und den lymphoiden Retikulumzellen am nächsten stehenden bis zu den sog. typisch reifen, den Plasmazellen am stärksten ähnelnden Plasmocytomzellen) Krankheitsbilder mit ausgeprägter charakteristischer echter Paraproteinämie und Wucherung der lymphoiden Retikulumzellen (Makroglobulinämie Waldenström), sowie solche mit Wucherung lymphoid-plasmazellulärer Zellen (sog. atypische Makroglobulinämie, - JAHNKE

und SCHOLTAN; STOBBE), welche letztere eine starke Ähnlichkeit in ihren klinischen Aspekten zum Plasmocytom aufweist.

Das Plasmocytom wird heute allgemein von Klinikern und Pathologen als Neoplasie der Plasmazellen aufgefaßt, wobei das Knochenmarkretikulum als Matrix angesehen wird. Entgegen der üblichen Ansicht, daß die Plasmazellen insbesondere die Plasmocytomzellen die Globuline bzw. die Paraproteine produzieren, wies BÜNGELER darauf hin, daß die an Plasmazellen als Eiweißsekretion aufgefaßten Vorgänge ebenso als Resorptionserscheinungen aufgefaßt werden können. WALDENSTRÖM spricht von einer Eiweißspeicherkrankheit - Thesaurismose -. UNDRITZ meint es bestünde eine Eiweißstauung vor der Plasmazelle im Blutplasma. Demnach wären die Plasmazellen nicht Ursache, sondern Folge eines physiologischen Eiweißstoffwechsels, bzw. gegebenenfalls eines pathologischen Stoffwechsels.

3. Möglichkeiten der Plasmocytomübertragung im Tierversuch

Zu diesen Fragen sind auch Arbeiten von Interesse, die eigentlich über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen:

Die Arbeiten von FAHEY, POTTER und Mitarb. (21) stellen Untersuchungen dar über die Reproduzierbarkeit von Plasmocytomen im Tierexperiment.

Muß man normalerweise schon stets bei der Übertragung von tierexperimentellen Ergebnissen auf humane Gegebenheiten Zurückhaltung üben, so ist der Analogieschluß, sobald es sich um morphologische Probleme handelt noch, weit diffiziler. Doch sind die Arbeiten von FAHEY und POTTER auch besonders im Bereich der Serumproteinveränderungen von Interesse.

In den ersten Berichten über Plasmazellneoplasien bei Mäusen wurden keine Beobachtungen an Serumproteinen angestellt. 1957 wurden von POTTER, FAHEY und PILGRIMM (21) die ersten Feststellungen von Serumweißabnormalitäten gemacht, ähnlich denen die beim menschlichen Plasmocytom auftreten. Diese Erscheinung war mit einem auf andere Mäuse übertragbaren Plasmazellneoplasma verknüpft. Dieses Neoplasma - Nr. 5563 - reproduzierte das Syndrom des Multiplen Myeloms im Stamm der C₃H-Mäuse.

Der vorliegende Bericht geht über ein neues Plasmazellneoplasma, bezeichnet mit der Nr. 5647.

Die hauptsächlichsten Charakteristiken des Neoplasma 5467 und der begleitenden Serumproteine blieben während einer Beobachtungszeit von zwei Jahren die selben. Das transplantierte Neoplasma blieb gewöhnlich auf die Transplantationsstelle beschränkt. Osteolytische Symptome und abnorme Zellen im peripheren Blut wurden nicht beobachtet. Morphologisch wiesen die Neoplasmazellen viele Charakteristika der normalen Plasmazelle auf. Die Serumelektrophorese

wies ein bemerkenswert anormales Serumeiweißbild auf. Das Gesamteiweiß war erhöht. Der erhöhte Betrag der Proteine der β -Globulin- und der schnellen γ -Globulinfraktion war der auffallendste elektrophoretische Befund. Diese Komponenten schlossen mehr als 35 % der Serumproteine bei Mäusen mit großem Neoplasma ein. Die Ultrazentrifuge ergab ebenfalls ein bemerkenswert abnormales Bild der Serumproteine.

Die Quantität der Proteinvermehrung im Serum stand in einer Relation zur Gewichtszunahme des Tumors. Im Urin wurde beim Plasmazellneoplasma Nr. 5647 kein BENCE-JONES-Uroprotein gefunden. Ferner wurde festgestellt, daß sich die Neoplasmastämme Nr. 5563 und Nr. 70429 in ihrem biologischen Verhalten und in ihren Veränderungen der Serumproteine deutlich vom Stamm Nr. 5647 unterscheiden.

Das Mäuseplasmazellneoplasma schien in mehreren Charakteristiken dem menschlichen malignen Plasmocytom ähnlich zu sein.

Wie schon gesagt, sind die Erscheinungen beim Mäuseplasmocytom durchaus nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse beim menschlichen Plasmocytom zu übertragen, doch sind die Ergebnisse hinsichtlich der Proteinvermehrung und der gleichzeitigen Gewichtszunahme des Tumors von großem Interesse. Doch sind auch hier die Beziehungen zwischen Eiweißbild und Morphologie der Plasmazellen nicht als sicher signifikant anzusehen. Weitere interessante Ergebnisse auf dem Gebiet der Tumortransplantation werden von MOHR, DONTENWILL und SCHAUER (67 d) berichtet.

Es zeigt sich in diesen Arbeiten deutlich, wie sehr das biologische Verhalten der experimentellen Plasmocytome von dem Verhalten der menschlichen abweichen kann.

Es handelt sich bei diesen Untersuchungen um die Ergebnisse von Übertragungen eines spontanen Goldhamsterplasmocytoms auf andere Goldhamster. Die aus diesen Transplantaten gewachsenen Tumore ergaben im histologischen Präparat eindeutige Plasmocytome. Die Tumorzellen zeigten die typischen Charakteristika der Plasmocytomzellen. Im Cytoplasma zeigte sich dicht gelagerte methylgrünpositive Granula. Im ganzen wurden die Tumore als unreife Plasmocytome angesehen.

Bereits vierzehn Tage nach der Übertragung waren deutliche Bluteiweißveränderungen feststellbar. In der Papierelektrophorese zeigte sich ein schmalbasiger M-Gradient in β -Stellung. Interessanter Weise zeigte sich in der Ultrazentrifuge, daß es sich hierbei um ein Makroglobulin handeln muß. Die immunologische Prüfung, die im Labor von KNEDEL durchgeführt wurde, zeigte im Ansatz mit Anti- γ -Plasmocytomserum vom Kaninchen eine typische Präzipitationslinie im γ_1 M-Bereich.

Es zeigt sich also deutlich, daß das biologische Verhalten der tierexperimentellen Plasmocytome von dem der menschlichen Plasmocytome abweichen kann.

E. DAS PLASMOCYTOM MIT SEINEN MORPHOLOGISCHEN UND HUMORALEN ERSCH EINUNGEN UND SEINE DIAGNOSTIK

1. Die Einteilung der Plasmocytome nach elektrophoretischen Gesichtspunkten

Es wurde schon sehr früh versucht, beim menschlichen Plasmocytom das Eiweißbild mit der Morphologie in Einklang zu bringen. Anfänglich bezog es sich nur auf die Vermehrung des Proteins und auf eine adäquate Vermehrung der Plasmazellen. Weitergehend wurde aber versucht, die Verschiebung in der Morphologie mit jeweils speziellen Vermehrungen einzelner Globulinfraktionen in Beziehung zu setzen. Ferner wurde vielfach versucht, Variationen des Plasmocytoms gegeneinander abzugrenzen. Klinisch kann man zwischen einem "solitären" und einem "multiplen" Plasmocytom unterscheiden (92). Wesentlich ist aber die elektrophoretische und immunologische Differenzierung. So spricht man von einem $\alpha 2$ -, β -, und γ -Plasmocytom, auf elektrophoretische Kriterien bezogen. Dem gegenüber stehen nach immunologischer Klassifizierung die Typen des γ ss- und γ 1A-Plasmocytoms.

Bislang wurde nun versucht, den immunologischen Typen die elektrophoretischen in einer festen Relation zuzuordnen. So sollten Plasmocytome des β - und γ -Typs dem Typ des γ ss- oder des γ 1A-Plasmocytom entsprechen und der seltene Typ des $\alpha 2$ -Plasmocytoms sollte immer dem γ 1A-Typ entsprechen (71, 106).

2. Die Beziehungen zwischen der Plasmazellmorphologie und dem humoralen Eiweißbild

Weiterhin wurde vielfach versucht, eine Beziehung zwischen der Morphologie und dem eiweißchemischen Bild aufzustellen. Nach OHLHAGEN (68) gibt es zwei Typen der Plasmocytomzellen. Der eine Typ A hat eine relativ kleine Kern-Plasma-Relation, er ist der Plasmazelle ähnlich und hat eine hochdifferenzierte Zellorganisation. Dieser Typ wurde in Fällen mit erhöhtem β - oder γ -Globulinwert gefunden. Der zweite Typ B zeigte ein mehr myeloblastisches Bild, eine große Kern-Plasma-Relation, ähnlich einer bösartigen, undifferenzierten Zelle. Er wurde in Fällen gefunden, bei denen das Serumprotein normal war, die aber alle eine BENICE-JONES-Proteinurie aufwiesen. Daraus schloß OHLHAGEN, daß möglicherweise höcherdifferenzierte Zellen - Typ A - die hochmolekularen Proteine bilden, während die undifferenzierten Zellen des Typ B die niedermolekularen Proteine bilden. WUHRMANN (107, 108) schloß, daß das γ -Globulinplasmocytom mit reifen Plasmazellen einhergehe, während ein $\alpha 2$ -Plasmocytom unreife Zellen aufweise. Das β -Globulinplasmocytom soll eine Intermediär-

stellung einnehmen.

STREICHER (101) verweist auf eine retikuläre Plasmazelle in Verbindung mit einem β -Plasmocytom und auf eine kleine Plasmazelle in Verbindung mit einem γ -Plasmocytom. Das Gesamtprotein betrug in der ersten Gruppe nicht über 9,0 g%, in der zweiten Gruppe schwankte es zwischen 5,0 g% und 17,0 g%. Es wurden sonst keine weiteren Daten gegeben.

CHADBOURN und ZINNEMANN (13) fanden einen kleinen Zelltyp in β -Plasmocytomfällen und einen großen bei γ -Plasmocytomen.

DI GUGLIELMO (36) fand keine sicheren Korrelationen, bei Verwendung der normalen cytologischen Technik und in der elektronenmikroskopie.

VAN DOMMELEN (18) kam zu dem gleichen Ergebnis.

KUBOTA und Mitarb. (61) unterschieden fünf verschiedene Gruppen von Plasmocytomzellen: 1. eine sehr primitive Zelle, 2. eine runde, große Zelle mit verdichtetem Chromatin, 3. eine lymphoide kleine Zelle, 4. die klassische Myelomzelle, 5. eine degenerierte große Zelle mit rötlich-blauem Cytoplasma.

Sie konnten aber keine Relationen zwischen einem Globulintyp bzw. der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit und irgendeinem bestimmten Zelltyp feststellen.

WALDENSTRÖM konnte keine Relation zwischen einem Globulintyp und einem Zelltyp finden. HARBOE (39) desgleichen.

LE-XUAN-CHAT (63 a) fand gewisse Beziehungen und beschrieb sie folgendermaßen: 1. eine kleine lymphoretikuläre Zelle bei multiplen Plasmocytom in Abwesenheit einer Hyperproteinämie, 2. ein β -Plasmocytom mit unreifen Plasmazellen oder Plasmoblasten mit zentralem Kern, 3. ein γ -Plasmocytom mit Plasmocytomzellen mit reichlich Cytoplasma und excentrischem Kern. Wie CHADBOURN fand er cytometrische Charakteristika.

HEREMANS (71) hat in seiner Arbeit die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit als Hauptkriterium für die Einteilung der Plasmocytomfälle verwendet. Unter diesem Aspekt hat er versucht, den cytologischen Aspekt des Plasmocytoms neu zu untersuchen. Als Ergebnis der Arbeit werden folgende Feststellungen getroffen: Es wurden an Hand von 12 Fällen von γ 1A-Plasmocytompatienten festgestellt, daß ein oder mehrere charakteristische Zeichen bei den meisten Patienten auftraten.

Diese waren a) "Flame Cells" b) intranukleare, Schiff = positive Einschlusskörperchen und c) Thesauocyten, das sind große Zellen mit einer eigentümlichen Cytoplasmastuktur und einem kleinen pyknotischen Kern.

Bei den 30 untersuchten Fällen von γ ss-Plasmocytomen und bei 6 Fällen von γ ss-Plasmocytomen und einer Hypogammaglobulinämie konnten diese Charakteristika nicht beobachtet werden. Weiterhin haben WUHRMANN und WUNDERLY (106) eine differenzierte Einteilung der

Plasmocytome geschaffen.

Sie unterscheiden primär auch nach der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit der Proteine, sie unterteilten aber die β -Fraktion noch in eine β -1- und β -2-Fraktion.

Sie kamen so zu folgenden Ergebnissen:

Nach eigenen Untersuchungen halten sie (108) dafür, daß das Serumproteinbild mit dem histologischen bzw. cytologischen Bau der Plasmazelle in einem direkten Zusammenhang steht. Und zwar, je unreifer und atypischer die Mehrheit der Plasmocytomzellen im Knochenmarksausstrich ist (vgl. Abb. 150 bis 152 der Sandoztafeln -38- sowie typische Abb. bei Bessis -4-), um so eher gehört das Plasmocytom zur α -Untergruppe (Plasmoblastome) und je reifer und typischer die Mehrheit der Plasmocytomzellen ist, um so eher gehört es zur γ -Untergruppe. In den beiden β -Untergruppen sind die Übergangsformen zu erblicken, die abwechselnd mehr oder weniger atypische Plasmocytomzellen aufweisen und damit auch histologisch zwischen den α - und γ -Typen stehen. Die von OHLHAGEN (68) auf Grund von mikrospektrophotometrischen Untersuchungen des Nucleinsäuregehaltes festgestellten Gruppen fügen sich nach Auffassung WUHRMANNs ihren Anschauungen ohne weiteres ein.: der sog. A-Typ entspricht den reifen " β 2 - γ -Zellen", während der B-Typ mit den Zeichen der malignen Entartung den α -Plasmocytomen zuzuordnen ist (64) Ähnliche Beobachtungen über die akute Verlaufsform bei entdifferenziertem und atypischem Zellcharakter bei den α - und β -Globulinplasmocytomen machten MANDEMA (65), BEER (3), während FRANK (23), STOBBE (93) und andere (72, 63, 61, 102) einen näheren Zusammenhang zwischen zellulärem und humoralem Blutbild ablehnen.

ASTALDI und Mitarb. (2) zeigten, daß der letale Ausgang im Einzelfall umso eher eintritt, je rascher die Vermehrung der plasmocytären Elemente vor sich geht. Es fanden sich aber uneinheitliche Zusammenhänge zwischen Zellproliferation und Paraproteinämie. Aber auch WUHRMANN weist bereits darauf hin, daß die Beurteilungskriterien für die Jugendlichkeit und Atypie der Zellen, wie überall in der Hämatologie, uneinheitlich sind und so auf diesem Gebiet nur wenige Fortschritte zu erwarten sind.

3. Die chemische Heterogenität einzelner Globulinfraktionen bei Untersuchung mit verschiedenen elektrophoretischen Methoden und mit der Ultrazentrifuge

Unter Berücksichtigung des in den vorhergehenden Abschnitten gesagten, soll hier noch auf die heutigen Einteilungen der Plasmocytome eingegangen und vor allem die Fragen der Immunologie abgehandelt werden.

Wie schon gesagt, beruhte die bisherige Einteilung der Plasmocytome auf der Wanderungsgeschwindigkeit der Proteine in der freien Elektro-

phorese nach Tiselius (97). Im wesentlichen unterschied man auf diese Weise zwischen einem α -, β -, und γ -Plasmocytom. Es ist nun aber bekannt, daß die nach Tiselius als α -, β - und γ -Globuline bezeichneten, im Elektrophoresebild abgrenzbaren Fraktionen jeweils nicht aus einem einheitlichen Eiweißkörper bestehen, sondern daß es sich jeweils um Gruppen von Proteinen handelt, die die gleiche Beweglichkeit aufweisen. Besonders die Methode der Immunelektrophorese hat die Heterogenität dieser Globulinfraktionen gezeigt. Man muß daher erwarten, daß die mittels präparativer Elektrophoresetechnik gewonnenen Fraktionen sich mit anderen physico-chemischen Trennungsv erfahren, z. B. die Ultrazentrifuge, der Säulenchromatographie, der Stärkegelelektrophorese oder speziellen Fällungsverfahren, in einzelne, andere Komponenten zerlegen lassen. Besonders mit immunologischen Methoden, speziell mit der detailliert differenzierenden Immunelektrophorese ist die Heterogenität der Papierelektrophoresefraktionen nachweisbar.

Aber es hat sich auch schon beim Verfahren der präparativen Elektrophorese gezeigt, daß die Anwendung anderer Puffer und pH-Verhältnisse zu einer anderen Zerlegung der Serumproteine führt (60). Auch in der Ultrazentrifuge hat sich gezeigt, daß die elektrophoretisch einheitlichen Globulinkomponenten in ihren Sedimentationen uneinheitlich sind. So traten bei unseren Untersuchungen in der Ultrazentrifuge zwischen einer und vier Globulinfraktionen auf. Diese Fraktionen entsprechen nicht den in der Elektrophorese erhaltenen Fraktionen.

Auch stellen sich ja die Makroglobuline in der Elektrophorese nicht dar, wohingegen sie doch fast regelmäßig in unseren Ultrazentrifugenuntersuchungen auftraten, auch wenn schon mehrere Globulinfraktionen vorhanden waren.

Eine weitere, bessere Unterscheidung der Globulinfraktionen und ein Fortschritt auf dem Gebiet ihrer chemischen Analyse ist in der Hauptsache wohl durch die Säulenchromatographie und die Stärkegelelektrophorese zu erwarten, da beiden Verfahren neue, bzw. andere Trennungsprinzipien zugrundeliegen.

4. Chemische Untersuchungen an isolierten Globulinproteinen

Doch sind auch schon nach den bisherigen Trennungsv erfahren verschiedene Untersuchungen an isolierten Globulinproteinen möglich gewesen.

So wurde ermittelt, daß die γ 1M- und γ 1A-Paraproteine Glykoproteide mit einem Kohlenhydratgehalt von ca. 10 % sind. Im Gegensatz dazu weisen die γ -Paraproteine nur einen KH-Gehalt von ca. 3 % auf. Entsprechend färben sich erstere bei der Glykoproteidelektrophorese auch erheblich stärker an als letztere (57).

Auch KNEDEL (60) hat an Hand von 41 Fällen Untersuchungen über den Gehalt von proteingebundenen Kohlehydraten angestellt. Bei diesen

wurde festgestellt, daß der Gesamtkohlehydratgehalt der Paraproteinkomponenten bei den am schnellsten wandernden am höchsten, bei den am langsamsten wandernden am niedrigsten ist.

Für die Paraproteine, die die Beweglichkeit der normalen γ -Globuline haben, entspricht der Gesamtkohlehydratgehalt auch dem normaler γ -Globuline. In gleicher Weise verhalten sich auch die Werte für die proteingebundene Neuraminsäure. Hingegen ergab sich Gehalt für Hexosen und Hexosamine (wenn auch der Gehalt an diesen Komponenten bei Paraproteinen mit schneller Beweglichkeit höher ist als bei solchen mit langsamer Beweglichkeit) keine so geordnete Beziehungen.

Der Quotient Neuraminsäure/Fucose zeigt für die schnellbeweglichen Paraproteine einen hohen Wert und sinkt bei den langsamer beweglichen rasch ab. Der Quotient Hexosen/Hexosamine hingegen zeigt kein dieser Beziehung entsprechendes Verhalten.

Er ist für die Gruppe der Paraproteine mit Beweglichkeit von γ_1 und γ knapp 1, ohne daß es dabei zu größeren Schwankungen kommt. Für die Gruppe der Paraproteine mit β -Beweglichkeit liegt er hingegen deutlich - um etwa die Hälfte - unter diesem Wert. Für das untersuchte Paraprotein mit α_2 -Beweglichkeit liegt er knapp über 1, für die sehr langsam beweglichen Paraproteinkomponenten γ_2 und γ_3 liegt er niedriger als für normales γ -Globulin, für γ_3 weit niedriger. Damit konnten bei der Glykoproteinbestimmung in den Fraktionen Befunde erhoben werden, die zeigen, daß die einzelnen Paraproteine bei diesen Erkrankungen nicht chemisch gleich gebaut sind, sondern daß ihr Gehalt an proteingebundenen Kohlehydraten unterschiedlich ist.

5. Die Immunelektrophorese

Eine weitere und wesentliche Bereicherung dieser Untersuchungsmöglichkeiten brachte die Immunelektrophorese.

Ausgehend von immunologischen Reaktionen, wie sie OUDIN (70) als einfacher Reagensglasdiffusionstest in Agargel und etwa gleichzeitig von OUCHTERLONY (69) als doppelter Diffusionstest entwickelt wurden, haben im Jahre 1953 GRABAR und WILLIAMS (30, 31) erstmalig die Methode der Immunelektrophorese veröffentlicht. Sie beruht im wesentlichen auf einer Kombination von zwei verschiedenen Prinzipien zur Charakterisierung heterogener Eiweißgemische. In der ersten Phase wird das Proteingemisch im Agargel elektrophoretisch aufgetrennt. In der darauffolgenden zweiten Phase erfolgt eine Immunpräzipitation der elektrophoretisch aufgetrennten Fraktionen mit einem präzipitierenden Antiserum.

In der Folgezeit wurden verschiedene methodische Modifikationen beschrieben, vor allem mit dem Ziel, die für die Untersuchung notwendige Menge an Antisera gering zu halten. Die Objektträgermethode von SCHEIDEGGER (79) hat sich dabei gut bewährt, zumal sie auch

eine besondere Schärfe der Präzipitationslinien gewährleistet. Das als Trägermedium verwandte Agargel wurde erstmals von GORDON und Mitarb. (24, 35) 1950 für Elektrophoreseversuche verwandt. Die in den letzten Jahren unter Zuhilfenahme der Immunelektrophorese gewonnenen Erfahrungen, wie sie von verschiedenen Arbeitsgruppen (26, 82, 88, 110) in mehreren Publikationen veröffentlicht wurden, zeigen, daß mit diesem methodischen Verfahren ein wesentlicher Fortschritt in der Differenzierung von Serumproteinen unter normalen und besonders bestimmten pathologischen Bedingungen erreicht werden konnte (59).

GRABAR (27) hat als erster mit diesem Verfahren zeigen können, daß ein Teil der pathologischen Paraproteine mit Antiseren gegen normales γ -Globulin reagieren. Dieser Befund wurde bald mehrfach bestätigt (22, 66, 81).

Es gelingt mit hochwertigem Immuns serum vom Pferd und vom Kaninchen im normalen menschlichen Serum mehr als 20 Proteine mit verschiedener Antigenstruktur zu erfassen (35).

Im Präalbuminbereich konnte GRABAR (33) 1955 zwei rascher als Albumin wandernde Fraktionen erfassen. Er bezeichnete sie als ζ_1 und ζ_2 . Weiter findet man im Albuminbereich als Ausdruck der physikochemischen Homogenität des Albumins eine kräftige, symmetrische, gebogene Präzipitationslinie.

Im α -1-Bereich findet man in der Immunelektrophorese drei bis vier Präzipitationslinien.

Im α -2-Bereich findet man fünf Präzipitationslinien, von denen man bis heute vier bekannten Proteinen zuordnen konnte (BURTON 12, WIEME 104, BOIVIN 7, SCHULTZE 85, 89, URIEL 99, 100).

Im β -1-Bereich findet man drei Präzipitationslinien. Diejenige mit der langsamsten elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit konnte von GRABAR (25, 29) als Siderophilin identifiziert werden.

Im β -2-Bereich lassen sich drei Präzipitationslinien darstellen: γ 1A, γ 1B und γ 1M, wobei die γ 1A-Fraktion die langsamste Wanderungsgeschwindigkeit aufweist. Das γ 1A- und das γ 1M-Globulin gehören zur Gruppe der Immunglobuline.

Im γ -Globulinbereich findet man eine einzige, langgezogene asymmetrische Präzipitationslinie, die sich bis in den α -2-Bereich erstreckt. (30, 80). Diese Verlaufsform spricht für die physikochemische Heterogenität der γ -Globulinfraktion, was sich ja auch vielfach hat nachweisen lassen. An dieser Stelle seien noch einige Bemerkungen zur Nomenklatur der Immunglobuline gestattet.

6. Die Nomenklatur der elektrophoretischen γ -Globulinkomponenten

Von DEUTSCH (17, 42) wurde der schneller wandernde Anteil der γ -Globulinfraktion als " γ -Globulin" bezeichnet, während die Hauptfraktion mit der geringsten elektrophoretischen Beweglichkeit als

" γ 2-Globulin" Definition (1) ab, nach der Serumproteine die bei pH 8,6 und einer Ionenstärke von 0,1 molar eine elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit von $0,5 - 1,3 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ aufweisen, als γ -Globuline bezeichnet werden.

Nach der Diktion von KNEDEL, wird die Hauptfraktion als " γ ss-Globulin" bezeichnet und daneben werden zwei weitere Fraktionen unterschieden, eine schneller wandernde Fraktion - als " γ ss 1-Globulin" bezeichnet - und eine langsamer wandernde Fraktion - als " γ ss 2-Globulin" bezeichnet. Es wird vorgeschlagen, um eine Verwirrung gegenüber der Nomenklatur von DEUTSCH zu vermeiden, die schneller wandernde Fraktion als " γ ss c-Globulin" ("c" = celer) und die langsamer wandernde Fraktion als " γ ss 1-Globulin" ("1" = lente) zu bezeichnen.

Weiterhin wurden die immunologischen Präzipitationen im β -2-Bereich bei der Immunelektrophorese häufig als " β 2A-", " β 2B-" und " β 2M-Globulin" bezeichnet (46, 35). Da es sich aber bei diesen Globulinen um Immunglobuline handelt, die ein geschlossenes biologisches komponentes System darstellen, welches dem γ -Globulin zugehört, ziehen wir die Bezeichnungen " γ 1A-", " γ 1B-" und " γ 1M-Globulin" vor.

Hier ist noch zu bemerken: befindet sich z. B. bei einem Plasmocytom der M-Gradient in der freien Tiselius-Elektrophorese in β - oder auch seltener in α -Stellung, so handelt es sich nicht um eine Vermehrung der β - oder α -Globuline, sondern es liegt eine γ -Globulinvermehrung vor, wobei das γ -Globulin durch negative Gruppen (Neuraminsäure) in seiner eigentlichen Wanderungsgeschwindigkeit verändert ist. Spaltet man diese Gruppen durch Neuramindase ab, so wandern die Globuline langsamer, z. T. wieder im γ -Globulinbereich.

7. Die diagnostische Bedeutung der Immunelektrophorese

Große Bedeutung der Immunelektrophorese liegt in der Tatsache, daß sich mit normalem Antiserum auf Grund gemeinsamer Antigendeterminanten auch Paraproteine präzipitieren lassen. Bei den Untersuchungen von KNEDEL (59, 60) konnte mit der angeführten Methodik in allen Fällen eine Präzipitationsanomalie im Vergleich mit dem Normalserum erhoben werden. Im immunelektrophoretischen Präzipitationsbild liessen sich die Paraproteinfraktionen immer durch Ausbildung einer im normalen Immunelektrophoresebild nicht nachweisbaren Immunpräzipitationslinie und durch deren atypische Position erkennen.

Die Präzipitationslinien der Plasmocytomfraktion fanden sich dabei meist zwischen der normalen Verlaufslinie der γ -Globulinfraktion und der Rinne für das Antiserum als deutlich sichtbare, von der γ -Globulinfraktion ausgehende oder diese zum Teil überlagernde, gekrümmte Präzipitationslinie. Nur bei den Plasmocytomen mit elektro-

phoretischer Beweglichkeit eines γ_2 -Globulins an der vom Antiserum abgewandten Seite der normalen γ -Globulinpräzipitationslinie zu liegen. Neben den pathologischen Immunpräzipitationslinien war in den Untersuchungen in jedem Falle die γ -Globulinfraktion zumindest angedeutet nachweisbar.

Inzwischen haben sich die nun mehrjährigen Erfahrungen mit der Immunelektrophorese in mehreren Arbeiten niedergeschlagen (42, 43, 77, 35).

8. Das γ -Globulinkomponentensystem

Einen Teil der in der normalen Immunelektrophorese auftretenden Fraktionen faßt man heute nach dem Vorschlag von HITZIG (45, 46, 77) und HEREMANS (44) zur Gruppe der Immunglobuline zusammen. Es handelt sich hierbei um Serumglobulin, die Antikörperspezifität aufweisen. Diese Globuline verhalten sich elektrophoretisch wie γ -Globuline (47, 48, 49, 77).

Zu diesem γ -Globulinkomponentensystem gehören die als γ_{ss} , γ_{1A} , γ_{1M} , bezeichneten Fraktionen. Es lassen sich weiterhin noch von den γ_{1-} und γ_{ss} -Globulinen eine γ_{1B} und eine γ_{1x} -Fraktion als antigenanalytisch differente Fraktion trennen. (GRABAR und WILLIAMS 30, 32, 28, 77, HEREMANS 43, SCHULTZE 86, 87, HITZIG 45, 46).

Beim γ_{1B} -Globulin handelt es sich um ein Protein aus dem Komplementsystem, wahrscheinlich um C'4 (58), es ist identisch mit den als γ_{1A} - oder γ_{1B} - bezeichneten Globulinfraktionen.

Das γ_{1x} -Globulin ist identisch mit dem C-reaktiven Protein von TILLET und FRANCIS (43). Es tritt nicht konstant auf.

9. Die Einteilung des Plasmocytoms nach immunelektrophoretischen Gesichtspunkten

Die Plasmocytomdiagnostik ist durch die Immunelektrophorese stark beeinflusst worden. So werden heute nach immunelektrophoretischen Kriterien ein γ_{ss} - ein γ_{1A} -Plasmocytom und die γ_{1M} -Makroglobulinämie WALDENSTRÖM unterschieden. Weiterhin gibt es noch den "Intermediärtyp" des Plasmocytoms. Es handelt sich hierbei um einen sehr seltenen Typ. Bei einem von ROULET (77) publizierten Fall fanden sich folgende Charakteristiken:

Im Ansatz mit Pferdeimmunserum fand sich in der Immunelektrophorese, abgesehen von einer angedeuteten kathodischen Verkürzung und Abschwächung der γ -Globulinpräzipitationslinie und dem Fehlen der γ_{1A} - und γ_{1M} -Präzipitationslinie, vorerst kein anormaler Befund. Insbesondere keinerlei Verlaufsanomalie der γ -Präzipitationslinie war zu erkennen. Bei Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung bis auf 1:50 (!) erschien jedoch im γ_{1B} -Bereich eine stark ausgeprägte Präzipitationslinie, die teilweise in die γ -Globulinpräzipitationslinie einmündete, teilweise dieselbe auch überkreuzte. Diese Linie kam

mit spezifischen Antiseren nicht zur Darstellung. Da die drei Antiseren (Anti- γ , γ 1A, und γ 1M) mit γ 1A- und γ 1M-Globulin bzw. mit Nabelschnur-Serum absorbiert waren, enthielten sie nur noch Antikörper gegen die spezifischen Antigen-Determinanten der drei Proteine. Hingegen fehlten ihnen Antikörper gegen gemeinsame Determinanten der drei Immunglobuline. Demzufolge ist anzunehmen, daß das Paraprotein dieses Patienten nur Antigen determinanten aufwies, die wenigstens bei zwei der drei Immunglobuline gemeinsam vorkamen. Es enthielt keine für eines der drei Immunglobuline spezifischen Antigendeterminanten.

In der freien Elektrophorese wies der Patient einen M-Gradienten von 39 rel.-% im γ -Bereich auf.

Die Immunelektrophorese stellt heute das wichtigste Kriterium in der Plasmocytomdiagnostik dar. Die elektrophoretische Analyse der Serum-eiweiße gestattete lediglich die Verdachtsdiagnose einer "Paraproteinämie" zu stellen. Erst die Immunelektrophorese gestattet eine Aussage über die Art des im Einzelfall vorliegenden (Para-)Proteins (91).

10. Die Bedeutung der γ -Globulinvermehrung für Plasmocytomdiagnostik

Die excessive Vermehrung einer elektrophoretisch homogenen Subfraktion der γ -Globuline ist das Kennzeichen einer Paraproteinämie, besonders dann, wenn zusätzliche Hinweise auf eine antigenetische Unvollständigkeit dieser Subfraktion vorliegen. Die Paraproteinämie ihrerseits ist pathognomisch für das Krankheitsbild des Plasmocytoms oder des Morbus WALDENSTRÖM.

Die Differentialdiagnose baut sich zum großen Teil auf die immunologische Differenzierung der vorliegenden, vermehrten Proteinfraction auf. So ist die excessive Vermehrung der γ 1M-Globuline ohne gleichzeitige Vermehrung der γ ss- oder γ 1A-Globuline das wichtigste humorale Kriterium des Morbus WALDENSTRÖM. Weiterhin kann noch die Ultrazentrifugununtersuchung mit der Sedimentationsanalyse als Charakteristikum, besonders beim Morbus WALDENSTRÖM herangezogen werden.

Allerdings ist das Vorliegen einer Paraproteinämie eines bestimmten Globulintyps allein noch nicht beweisend für die Diagnose des Plasmocytoms oder der Makroglobulinämie WALDENSTRÖM.

Wenn auch der größte Teil dieser Paraproteinämie unter dem klinischen Bild einer dieser Krankheiten verläuft, so gibt es doch sehr selten auch andere Krankheiten, die gegebenenfalls mit einer Hyper- oder Paraproteinämie einhergehen können (78, 84). Auch sind Paraproteinämien ohne jegliche klinische Erscheinungen bekannt (59).

11. Das α -2-Plasmocytom

Lange Zeit umstritten war auch der Typ des Plasmocytoms, der im α -2-Bereich einen M-Gradienten aufwies.

GUTMAN (1941), RUNDLES (1951), ADAMS (1949), PUTNAM und UDIN (1953), SONNET (1956), RIVA (1959) und HEREMANS 43, geben an, keine α -2-Plasmocytome beobachtet zu haben, obwohl ihre Beobachtungen mehrere hundert Fälle umfassen (43). Andere Autoren geben ohne genauere Zahlenangaben an, α -2-Plasmocytom als Rarität beobachtet zu haben. WUHRMANN und WUNDERLY (1947/1952) geben 14 % aller Fälle als α -2-Plasmocytome an. LÜDIN, der als erster einen Fall mit α -2-Beweglichkeit beschrieb, hielt diesen Typ für ziemlich häufig. Er beschrieb zwei Fälle, von denen einer mit einer Plasmazellenleukämie einherging. Ferner hielten auch mehrere Autoren daran fest (71, 106), daß ein Plasmocytom mit α -2-Beweglichkeit sich immunologisch immer als γ 1A-Typ darstellte.

F. METHODEN UND ERGEBNISSE DER ARBEIT

1. Die Untersuchungsmethoden der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit hatte Untersuchungen zum Gegenstand, ob eine offensichtliche Relation zwischen den Veränderungen des Bluteiweißbildes und Veränderungen der Plasmazellmorphe bzw. der morphologischen Veränderung des Knochenmarks bestehen.

Wie schon an anderer Stelle angeführt, sind die bisherigen Untersucher zu keiner einheitlichen Meinung gekommen. Ein Teil von ihnen lehnte jede Relation ab, ein anderer Teil fand gewisse Relationen, doch waren auch diese bei den einzelnen Autoren unterschiedlich. Wir haben nun versucht, in dieser Arbeit zu klären, ob eine solche Relation mit den heute üblicherweise angewandten Untersuchungsmethoden zu erkennen sei.

Die Untersuchungen erstreckten sich über ein großes Patientengut, von denen hier 30 Fälle dargelegt werden sollen.

Die Auswahl der Fälle bezog sich in erster Linie auf die Möglichkeit, die Sternalmarksausstriche in gewünschter Weise auswerten zu können. Bei den hier beschriebenen Fällen handelt es sich immer um klinisch gesicherte Plasmocytome.

Es boten 24 Fälle immunologisch das Bild eines γ ss-Plasmocytoms und 6 Fälle das eines γ 1A-Plasmocytoms.

Bei der Auswertung der Sternalmarksausstriche wurde nach folgenden Kriterien vorgegangen:

Zuerst wurde eine allgemeine Differenzierung von 500 Zellen nach Schema Nr. 1 durchgeführt, daran schloß sich eine Beurteilung des Präparates an, die in den verschiedenen Rubriken der Tabellen Nr. 8 und Nr. 9 ausgewertet ist. Ferner ist die Beurteilung im Text nach

der letzten Tabelle festgehalten.

In einer weiteren, speziellen Differenzierung wurden die Plasmazellen beurteilt. Diese Beurteilung wurde nach dem Schema Nr. 2 a und Nr. 2 b aufgeschlüsselt.

Schema Nr.1

KNOCHENMARKSBILD

Name Krä. Vorname Lina Geburtsdatum _____
 Diagnose Y_{SS} - Plasmocytom Untersuchungsdatum 23.9.61

Blutkörperchenbildende Zellen

A. Prozentgruppe
 aus 500 Zellen

1 Blutbasophile		<u>0,2%</u>
Myelocyten		
Metamyelocyten	1	0,2%
Segmentkernige		
2 Eosinophile		<u>3,2%</u>
Promyelocyten		
Myelocyten		
Metamyelocyten	6	1,2%
Stabkernige	9	1,8%
Segmentkernige	1	0,2%
3 Neutrophile		<u>38,6%</u>
Myeloblasten	1	0,2%
Promyelocyten	14	2,8%
Myelocyten halbreif	22	4,4%
Myelocyten reif	18	3,6%
Metamyelocyten	21	4,2%
Stabkernige	63	12,6%
Segmentkernige	54	10,8%
4 Lymphocyten		<u>15,8%</u>
Lymphoblasten		
große Lymphocyten	9	1,8%
kleine Lymphocyten	70	14,0%
5 Monocyten		<u>2,2%</u>
Monoblasten		
Monocyten	11	2,2%
Athrophagocyten		
6 Plasmazellen		<u>40,0%</u>
Plasmoblasten	3	0,6%
Praplasmodocyten	70	14,0%
Plasmocyten	127	25,4%

B. Zusatzgruppe

7 Megakaryocyten

Megakaryoblasten	
Promegakaryocyten	
Megakaryocyten	

8 Normocyten

	<u>130</u>
Proerythroblasten	11
Makroblasten	
bas. Erythroblasten	58
polychrom. Erythroblasten	45
oxyphile Normoblasten	16

9 Megalocyten

Promegaloblasten	
bas. Megaloblasten	
polychrom. Megaloblasten	
oxyphile Megaloblasten	

Nicht blutkörperchenbildende Zellen

Gewebsbasophile	
Stromazellen Histocyten	
Osteoklasten	
Osteoblasten	

Knochen- u. knochenmarksfremde
Elemente

Tumorzellen	
Hautelement	

Mitosen von

Neutrophilen	
Normoblasten	5
Megaloblasten	

Atypische Formen

Mißbildungen	

Makroskopisches Aussehen _____

Bemerkungen und Beurteilung _____

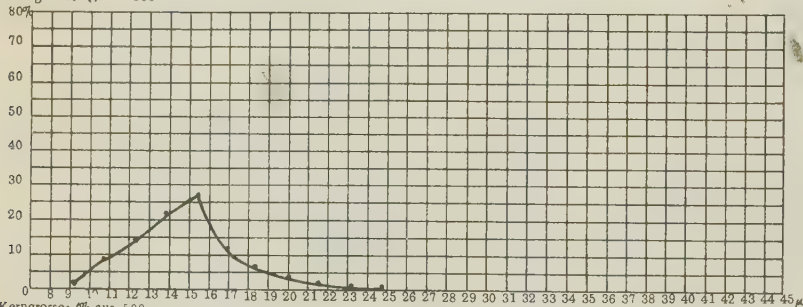
Bei der Messung der Zelldurchmesser und Kerndurchmesser wurde jeweils der größte Durchmesser bestimmt. Die Auswertung erfolgte zunächst nach Schema Nr. 2 a, wurde dann aber tabellarisch zusammengefaßt in Tabelle Nr. 3 und Nr. 4 und in den Zeichnungen Nr. 3a und Nr. 4a als Zapfen dargestellt.

Die Zahl der ausgemessenen Zellen schwankte etwas, da die Präparate teils sehr zellarm waren, oder aber die Plasmazellen nur geringfügig vermehrt waren. Es wurde in 14 Fällen 500 Zellen, in 8 Fällen 250 Zellen und in 8 Fällen 100 Zellen ausgemessen.

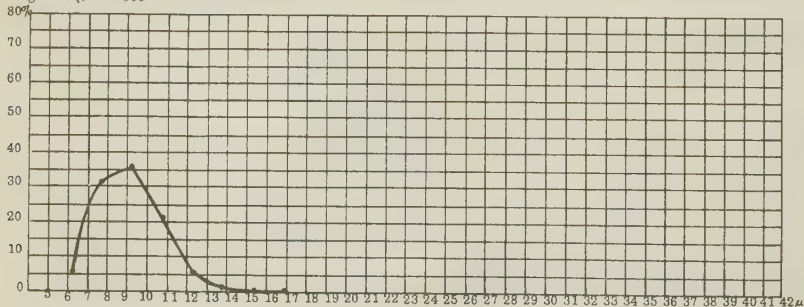
Schema Nr. 2a

Krä. Lina

1) Zellgröße: (% aus 500



2) Kerngröße: (% aus 500



Schema Nr. 2b

Krä. Lina

- 5) Plasmaeigen-
schaften:
- | | tiefblau
% | mittelbl.
% | hellbl.
% | rötlich
% |
|---------------|---------------|----------------|--------------|--------------|
| a) diffus | 18,6 | | | |
| b) netzig | 4,2 | 3,8 | 0,4 | |
| c) feinwolkig | 51,0 | 15,8 | 0,4 | 0,2 |
| d) grobwolkig | 5,6 | | | |
- 6) Plasma-
einschlüsse:
(Koazervate)
- | | basoph.
% | polychr.
% | rötlich
% | Stäbch.
% | Azurgranula
% |
|-------------|--------------|---------------|--------------|--------------|------------------|
| a) spärlich | | | 8,2 | | |
| b) mässig | | | 1,6 | | |
| c) dicht | | | | | |
| d) keine | 90,2 | | | | |
- 7) Vakuolen:
- | | gross
% | mittelgr.
% | klein
% |
|-----------|------------|----------------|------------|
| a) 1-3 | | 3,0 | 17,4 |
| b) mässig | | | 10,6 |
| c) viele | | | |
| d) keine | 69,0 | | |
- 8) Kern-
chromatin:
- | | tiefblau
% | mittelbl.
% | rötlich
% |
|---------------------|---------------|----------------|--------------|
| a) locker-netzartig | | 3,0 | 1,4 |
| b) feinfädig=dicht | 29,6 | 18,4 | 0,8 |
| c) wolkig=dicht | 20,6 | 3,6 | |
| d) balkig=dicht | 2,2 | | |
| e) balkig=locker | 3,0 | 3,6 | |
| f) pyknotisch | 13,8 | | |
- 9) Nukleolen
- | | gross
% | mittelgr.
% | klein
% |
|----------------|------------|----------------|------------|
| a) 1 | 2,0 | 1,4 | |
| b) 2 | | 2,6 | 1,0 |
| c) 3 u. mehr | | 0,6 | 2,0 |
| d) n. erkennb. | 90,8 | | |
- 11) Mehrkernigkeit 0,6 %
- 12) Mitosen
- | | | |
|--------------|---|---|
| a) typische | — | % |
| b) atypische | — | % |
- 13) Kernlappung — — %

Schema Nr. 2b wurde in den Tabellen Nr. 5, 6 und 7 zusammengefaßt. Ferner wurde es noch in den Tabellen Nr. 9 und Nr. 10 mitverwertet.

2. Die Untersuchungsergebnisse

In der Tabelle Nr. 1 sind die untersuchten Patienten und die Ergebnisse der Immunelektrophorese und der Papierelektrophorese zusammengefaßt. Bei den Werten der Papierelektrophorese stehen in der oberen Reihe die Werte in Relativprozent und in der unteren Reihe in Grammprozent. In der Spalte "Gs.Ew." sind die Werte für Gesamteiweiß in Grammprozent aufgeführt.

Tabelle Nr. 1

	Im. El.	Gs.EW	Alb.	a 1	a. 2	ß	γ 1	γ	γ 2
Qua. Wilhelm	γ1A	8,89	51,8 4,62	4,8 0,42	8,9 0,79	22,7 2,01		11,8 1,05	
Öl. Elisabeth	γ	12,80	27,0 3,46	3,0 0,38	5,0 0,64	4,8 0,61		60,2 7,71	
Geh. Wilhelm	γ1A	11,25	34,6 3,89	5,5 0,62	8,1 0,91	46,3 5,21		5,5 0,62	
Cze. Johanna	γ	10,58	40,0 4,23	3,1 0,33	4,0 0,42	7,4 0,78		45,5 4,82	
Hil. Alois	γ	7,74	42,8 3,32	5,0 0,39	6,9 0,53	9,2 0,71		36,1 2,79	
Krä. Lina	γ	11,31	31,0 3,50	4,3 0,49	6,7 0,76	13,0 1,47		45,0 5,09	
Rat. Ilse	γ	7,67	46,0 3,53	3,8 0,29	11,0 0,84	9,0 0,69		30,2 2,32	
Schw. Anna	γ	11,95	28,7 3,43	4,4 0,53	9,4 1,12	9,6 1,15		47,9 5,72	
Wil. Anna	γ	11,81	36,0 4,25	4,0 0,47	9,0 1,06	7,5 0,89		43,5 5,14	
Rie. Maria	γ	8,57							
Pf. Elisabeth	γ	13,58	18,5 2,51	6,2 0,84	4,1 0,56	7,4 1,01			63,8 8,66
Rie. Franz	γ	15,30	31,0 4,74	8,1 0,93	6,2 0,95	9,3 1,42	38,2 5,85	9,2 1,41	
Raa. Daniel	γ	4,20	36,8 1,55	8,2 0,34	32,4 1,36	12,3 0,52		10,3 0,43	
Web. Emma	γ1A	6,80	51,8 3,52	5,4 0,36	8,2 0,56	26,4 1,80		8,2 0,56	
Seu. Georg	γ	8,26 88	33,2 2,74	6,5 0,54	9,1 0,75	12,5 1,03	33,5 2,77	5,2 0,43	
Zol. Karola	γ	12,49	31,5 3,93	3,5 0,44	7,0 0,87	3,8 0,47		54,2 6,78	
Sas. Hermann	γ1A	9,81	39,5 3,87	4,5 0,44	8,8 0,86	11,9 1,17		35,3 3,47	
Ste. Barbara	γ	10,89	43,5 4,74	4,2 0,46	9,1 0,99		34,9 3,80	8,3 0,90	
Lan. Josef	γ	12,24	27,0 3,31	4,0 0,49	5,0 0,61	7,0 0,85	38,0 4,65	19,0 2,33	
Büh. Martha	γ	10,48	24,0 2,51	6,8 0,71	9,4 0,99	6,5 0,68	53,3 5,59		

Tabelle Nr. 1

	Im.								
	El.	Gs.Ew.	Alb.	a 1	a 2	ß	γ 1	γ	γ 2
Por. Wilhelm	γ	9,23	44,2 4,08	4,0 0,37	34,1 3,15	10,3 0,95		7,4 0,68	
Mül. Klara	γ	6,81	46,5 3,17	5,0 0,34	10,5 0,71	11,0 0,75		7,2 0,49	19,8 1,35
Hech. Josef	γ	7,56	49,6 3,75	5,5 0,41	9,2 0,70	11,0 0,83		24,7 1,87	
Sie. Karl	γ	11,57	36,4 4,21	8,1 0,94	12,3 1,42	9,4 1,09		33,8 3,91	
Ber. Elisabethy	γ1A	7,90	47,3 3,74	4,7 0,37	8,0 0,63	10,1 0,80		29,9 2,36	
Hub. Johanna	γ1A	9,89	47,0 4,65	5,4 0,53	8,8 0,87	30,4 3,01		8,4 0,83	
Bau. Emma	γ	6,34	20,0 1,27	8,8 0,56	17,6 1,11	10,8 0,68		8,8 0,56	34,0 2,16
Dor. Gottfried	γ	10,04	32,0 3,21	3,3 0,33	10,4 1,04	7,3 0,73		47,0 4,73	
Die. Heinrich	γ	8,03	44,8 3,60	5,2 0,42	9,0 0,72	28,0 2,25		13,0 1,04	
Puch. Franziska	γ	14,40	39,5 5,69	3,7 0,53	6,9 0,99	7,5 1,08	36,4 5,25		6,0 0,86

Als weitere Untersuchung wurde die Sedimentationsanalyse in der Ultrazentrifuge durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen Nr. 2, 2a aufgeführt, wobei Nr. 2a die Ergebnisse als Schaubilder zeigt. Als Maßstab wurde $1\text{mm}^2/\text{Prozent}$ gesetzt. Der vordere Balken einer jeden Figur ist im Punkte der vorliegenden Sedimentationskonstanten errichtet. Ein Pfeil am Fuße einer Figur bedeutet, daß die genaue Sedimentationskonstante nicht ermittelt werden konnte, sei es, weil die Fraktion zu klein war oder weil sie zu ungünstig gelagert war.

Die Sedimentationskonstanten sind auf Wasser von 20° Celsius bezogen.

Als Normalwerte sind folgende Konstanten anzusehen:

Makroglobuline:	S_{20}	15	-	20
Globuline:	S_{20}	6,4	-	7,0
Albumine:	S_{20}	4,25	-	4,5

Die prozentualen Anteile am Normalserum sind folgendermaßen aufgeteilt:

Makroglobuline:	3 - 4 %
Globuline:	ca. 25 %
Albumine:	ca. 75 %

Weiterhin sind auf der Seite 54 als Beispiele zwei Kurvendarstellungen der Papierelektrophorese der Patienten Hil. Alois und Hu. Johanna eingefügt.

In der tabellarischen Zusammenfassung der Papierelektrophorese ist der Fall Lan. Josef eine Doppelparaproteinämie mit den Werten

4,65 g% (38,0 rel.%) für γ_1 und 2,33 g% (19,0 rel.%) für γ_2 . Für beide Fraktionen ist der Paraproteincharakter nachgewiesen. Der Fall Schw. Anna stellte sich in der Immunelektrophorese als atypische γ -Paraproteinämie dar.

Tabelle Nr. 2

Ergebnisse der Sedimentationsanalyse in der Ultrazentrifuge

A = Albumin und langsam sedimentierende Globuline

G = -Globulin der normalen Fraktionsklasse $S_{20w} = 6 - 7$

G₁, G₂, G₃ = schneller sedimentierende Globulinfraktionen,
schneller als $S_{20w} = 7$

M = Makroglobuline

In der oberen Reihe der Tabelle sind jeweils die prozentualen Anteile, in der unteren jeweils die dazugehörigen Sedimentationskonstanten angegeben. "n. a." bedeutet, daß die Sedimentationskonstante nicht ausgemessen werden konnte.

	A	G	G ₁	G ₂	G ₃	M
Qua. Wilhelm	73,80 4,42	25,20 6,46				1,00 18,20
Öl. Elisabeth	34,60 4,44	7,50 n. a.	51,50 8,84	5,00 10,89	1,40 n. a.	
Geh. Wilhelm	51,20 4,56	21,88 6,92	11,82 9,99	7,22 11,97	7,88 13,85	
Cze. Johanna	44,40 4,31	55,60 6,57				
Hil. Alois	63,96 4,39	34,19 6,34				1,85 17,46
Krä. Lina	37,30 4,35	62,70 6,25				
Rat. Ilse	66,13 4,16	32,85 6,38				1,02 n. a.
Schw. Anna	20,80 4,35	72,90 6,16				6,30 16,83
Wil. Anna	38,60 4,28	61,40 6,51				
Rie. Maria	82,20 4,22	8,50 6,15	4,70 9,00			4,60 17,26
Pfl. Elisabeth	30,62 4,84	56,73 7,22				12,65 n. a.
Ried. Franz	53,33 4,90	35,33 7,34	8,15 10,30	3,16 n. a.		
Raa. Daniel	79,33 4,75	17,66 6,67				3,01 19,52
Web. Emma	78,18 4,42	18,11 6,41				3,71 n. a.

Tabelle Nr. 2	A	G	G ₁	G ₂	G ₃	M
Seu. Georg	57, 50	40, 50				2, 00
	4, 52	6, 76				19, 84
Zol. Karola	25, 90	74, 10				
	4, 62	6, 49				
Sas. Hermann	61, 90	37, 70				1, 0
	4, 06	6, 40				n. a.
Ste. Barbara	62, 00	35, 60				2, 40
	4, 07	6, 30				18, 47
Lan. Josef	45, 20	43, 50	4, 6	2, 2	2, 3	2, 20
	4, 41	6, 58	9, 06	11, 31	12, 71	19, 40
Büh. Martha	31, 74	68, 26				
	4, 72	6, 90				
Por. Wilhelm	56, 23	41, 30				2, 74
	4, 67	7, 14				19, 93
Mül. Klara	80, 76	16, 86				2, 38
	4, 45	6, 85				n. a.
Hech. Josef	74, 48	24, 13				1, 39
	3, 96	6, 28				16, 30
Sie. Karl	60, 30	39, 70				
	4, 56	6, 86				
Ber. Elisabeth	71, 20	21, 90				6, 90
	4, 17	6, 52				16, 30
Bau. Emma	50, 27	46, 23				3, 50
	4, 34	6, 54				17, 59
Hub. Johanna	69, 06	9, 70	16, 51	2, 30		2, 43
	4, 59	6, 15	9, 97	12, 43		19, 09
Dor. Gottfried	38, 54	61, 46				
	4, 72	6, 75				
Die. Heinrich	70, 15	28, 75				1, 10
	4, 51	6, 82				n. a.
Puch. Franz.	54, 05	19, 11	26, 84			
	4, 52	6, 88	9, 77			



Tabelle Nr. 2a

Tabelle Nr. 2a	UZ Pro- tokoll Nr.	Plas- mocy- tokoll Art.	Albumine			Globuline								Makroglobuline						
			S _{20w} → 3 4 5			6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Zol. Karola	329	8		*			*													
Sas. Hermann	69	8 1A		*			*										← n →			
Ste. Barbara	97	8		*			*											□		
Lan. Josef	256	8		*			*			□		□		□					□	
Büh. Martha	410	8		*			*													
Por. Wilhelm	412	8		*			*												□	
Mül. Klara	440	8		*			*										← n →			
Hech. Josef	333	8		*			*										□			
Sie. Karl	105	8		*			*													
Ber. Elisabeth	312	8 1A		*			*											□		
Bau. Emma	387	8		*			*												□	
Hub. Johanna	416	8 1A		*			*			□				□					□	
Dor. Gottfried	432	8		*			*													
Die. Heinrich	441	8		*			*											← n →		
Puch. Franziska	487	8		*			*			□										

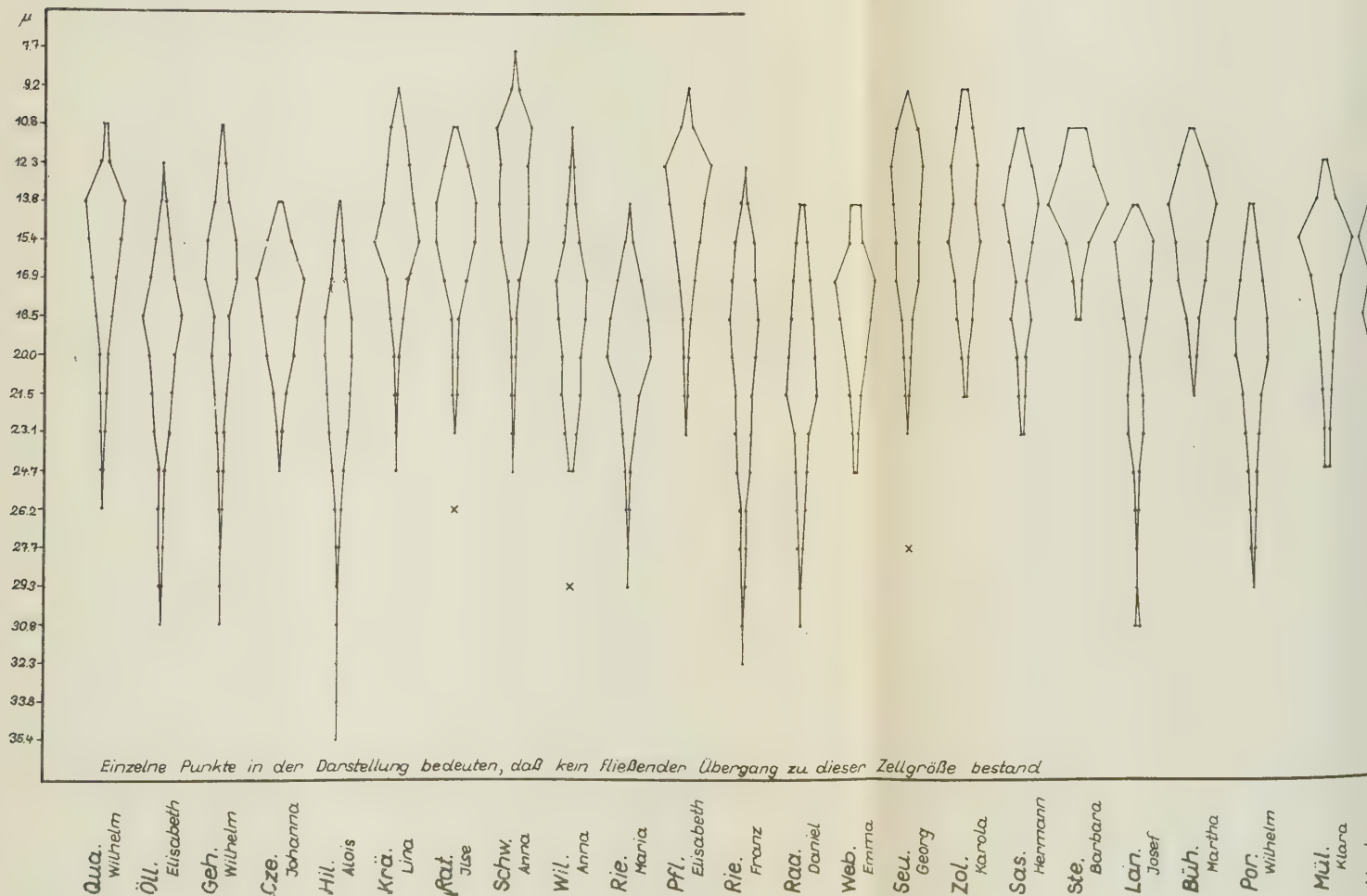
Tabelle Nr. 2a

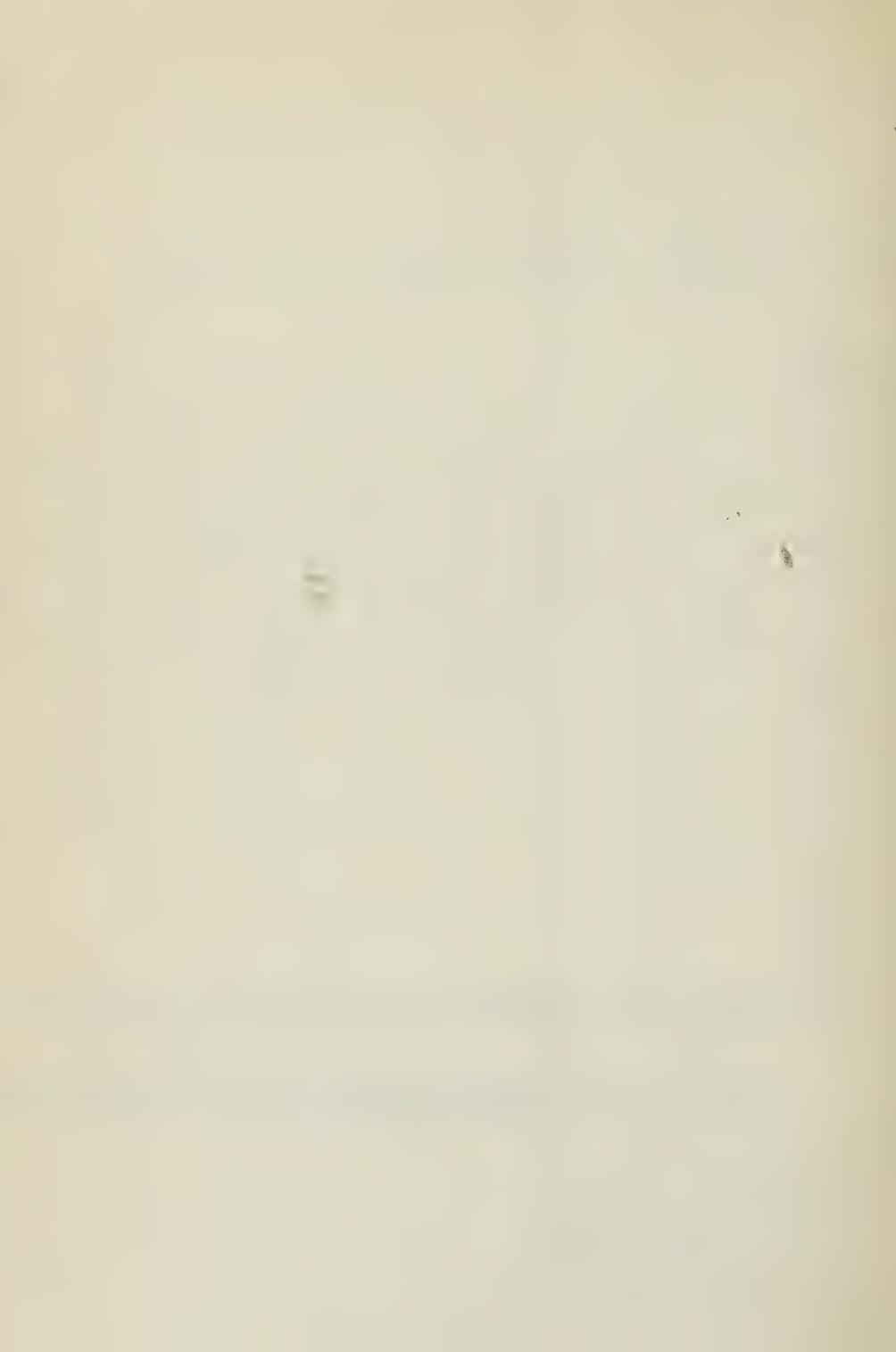
Tabelle Nr. 2a	Uz Pro- tokoll Nr.	Pla- macy- tom Art	Albumine $S_{20W} \rightarrow$	Globuline	Makroglobuline
			3 4 5	6 7 8 9 10 11 12 13 14	15 16 17 18 19 20
Qua. Wilhelm	195	♂ 1A	*	*	
Öll. Elisabeth	213	♀	*	 * *	
Geh. Wilhelm	388	♂ 1A	*	* *	
Cze. Johanna	330	♀	*	*	
Hil. Alois	360	♀	*	*	
Krä. Lina	78	♀	*	*	
Rat. Ilse	340	♀	*	*	
Schw. Anna	309	♀	*	*	
Wil. Anna	193	♀	*	*	
Rie. Maria	320	♀	*		
Pfl. Elisabeth	413	♀	*	*	
Rie. Franz	414	♀	*	*	
Raa. Daniel	415	♀	*	*	
Web. Emma	345	♂ 1A	*	*	
Seu. Georg	261	♀	*	*	



Tab. - Zeichnung Nr. 3a.

Plasmazellen in μ und Prozent M. 100 % = 40 mm





Puch. Franziska

Tab.-Zeichnung Nr 4a

Plasmazellkerne in μ und Prozent

M. 100% = 20 mm

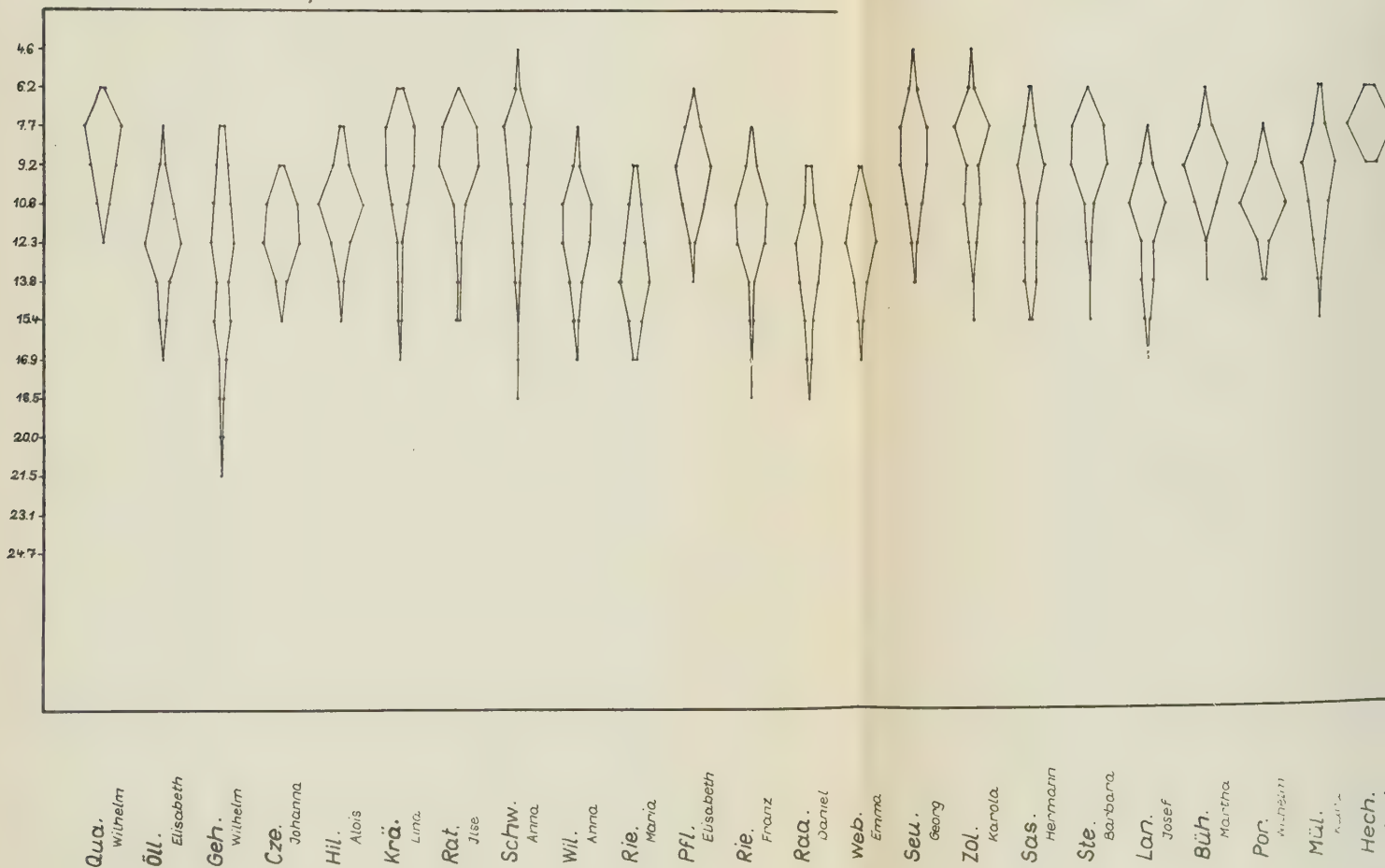




Tabelle Nr. 5 PLASMAZELLEN : STRUKTUR und FARBE in %

Struktur Farbe	diffus				netzig				feinwolkig				grobwolkig			
	tief - blau	mittel- blau	hell - blau	röt- lich	tief - blau	mittel- blau	hell - blau	röt- lich	tief - blau	mittel- blau	hell - blau	röt- lich	tief - blau	mittel- blau	hell - blau	röt- lich
Qua.					13,0	10,0	4,2		18,2	16,6	16,6	5,8	15,6			
Öll.		0,4			14,0	13,0			5,4	26,8	20,4					
Geh.					14,4				20,8	64,8						
Cze.	0,6								22,8	70,6	4,0					
Hil.					24,8	8,8			28,0	22,4	7,4		5,6	3,0		
Krä.	18,6				4,2	3,8	0,4		51,0	15,8	0,4	0,2	5,6			
Rat.					9,0	33,4	3,0		6,4	13,4	2,8		20,4	11,6		
Schw.					18,6	12,6	4,8		27,8	22,0	14,0	0,2				
Wil.	10,2	20,6			21,2	13,2			2,8	8,8	23,2					
Rie. M.					7,2	45,6			8,4	38,8						
Pfl.					48,4	19,8	8,0		5,0	9,2	9,6					
Rie. F.									14,6	65,2	13,8	6,4				
Raa.									40,8	52,2		7,0				
Web.					2,2				26,0	71,8						
Seu.	12,8				6,8	2,0	4,4		25,2	21,6	15,2	12,0				
Zol.	3,2				14,4	8,8	3,2		17,2	23,6	2,0		22,8	4,8		
Sas.	3,6				2,4				30,8	20,4			42,8			
Ste.					6,0		0,8		40,4	20,4	0,8		31,6			
Lan.						6,8				88,4	4,8					
Büh.					16,0	10,0			45,2	18,0			6,8			
Por.									48,4	43,6	6,8	1,2				
Mül.					6,4	20,0	6,0		20,0	24,8	7,6		15,2			
Hech.	6,0	4,0		12,0	4,0	8,0	1,0	1,0	6,0	21,0	8,0	29,0				
Sie.	3,0				3,0				31,0	51,0	9,0		8,0			
Ber.							2,0		17,0	20,0	4,0	46,0	4,0		7,0	
Hub.						7,0			71,0	22,0						
Bau.	Plasma meist feinwolkig															
Dor.					14,0	5,0			52,0	21,0	8,0					
Die.					14,0				36,0	40,0	6,0		4,0			
Puch.					16,0		18,0		26,0	28,0		12,0				

Tabelle Nr. 6

ZELLKERNE : STRUKTUR und FARBE in %

Farbe	locker-netzig			feinfädig-dicht			wolkig-dicht			balkig-dicht			balkig-locker			pyk- no- tisch
	tief- blau	mittel- blau	röt- lich	tief- blau	mittel- blau	röt- lich	tief- blau	mittel- blau	röt- lich	tief- blau	mittel- blau	röt- lich	tief- blau	mittel- blau	röt- lich	
Qua.		10,2		13,8	20,0	5,8	10,0	18,8	6,4				2,0	13,0		
Öl.		21,2	11,6		2,2	41,0	20,4		3,6							
Geh.		14,2	30,8			15,4	33,4		6,2							
Cze.					14,4	26,2		29,4	22,4		7,6					
Hil.			10,8		26,6	39,8		6,8	10,4						5,6	
Krä.	3,0	1,4		29,6	18,4	0,8	20,6	3,6		2,2			3,0	3,6		13,8
Rat.		17,0	7,4			49,4	10,6		14,2	1,4						
Schw.			3,6		19,6	20,0	6,6	16,0	8,6	1,0				2,0		22,6
Wil.		9,0	4,4		5,2	28,8	9,8		18,4	3,0	5,6		3,4	12,4		
Rie.M.		7,2	4,6		4,8	45,0	17,4	1,2	14,4	3,6						1,8
Pfl.					17,0	29,0	2,4	12,2	24,6	3,8				6,4	1,2	2,8
Rie.F.		18,4	5,8		10,8	33,0	3,4		13,0	4,0				9,6	2,0	
Raa.					37,2	51,4	11,4									
Web.		2,0	13,4			15,6	51,8		14,6		2,6					
Seu.					14,8	21,6	16,8	12,0	11,6	8,0			1,2	2,8		11,2
Zol.	3,6	9,2	19,2		5,3	9,2	4,6	16,0	9,2	0,8	7,2			8,4		7,2
Sas.		15,6	12,4		20,8	6,8	2,8	19,6	2,4							19,6
Ste.			0,8		13,6	52,0	1,2	11,6	20,0	0,8						
Lan.		0,8	7,2			16,0	44,8		8,0	18,4		4,8			0,8	
Büh.					52,0	2,8		26,0					2,4			16,8
Por.					40,4	20,8		18,0	7,6	1,6			4,4	1,6	1,6	
Mül.					20,8	13,6	0,8	24,0	15,8		11,6	5,2	3,6	5,6		
Hech.					9,0	26,0	4,0	13,0	10,8	5,0	2,0	2,0		8,0		21,0
Sie.					5,0	33,0	2,0	9,0	36,0	5,0	1,0			4,0	5,0	
Ber.			2,0		9,0	42,0	10,0	4,0	19,0	10,0				2,0	2,0	
Hub.		6,0	8,0			16,0	32,0		13,0	15,0				10,0		
Bau.	Kerne meist feinfädig - dicht															
Dor.		7,0	5,0		3,0	38,0	16,0	6,0	14,0		8,0			3,0		
Die.						16,0		30,0	10,0		14,0	8,0	12,0			
Puch.		4,0	16,0		26,0	44,0	12,0		10,0	4,0		2,0		4,0		

Tabelle Nr. 7 NUKLEOLEN : GRÖSSE und ANZAHL in %

	groß			mittelgroß			klein			nicht er- kennbar
	1	2	3 und mehr	1	2	3 und mehr	1	2	3 und mehr	
Qua.	0,6			0,2	0,2					99,0
Öll.	22,6	3,5		15,0	9,8	2,0				47,1
Geh.	2,0									98,0
Cze.				59,4						40,6
Hil.	14,4			25,6	0,8	1,4		0,6	1,0	56,2
Krä.	2,0			1,4	2,6	0,6		1,0	2,0	90,8
Rat.	0,4			2,4	1,4	1,6				94,2
Schw.				6,8						93,2
Wil.	19,8	2,4		41,0	3,0	1,0		0,8	1,6	30,4
Rie.M.	6,6					3,0				90,4
Pfl.	20,0			15,0	10,0					55,0
Rie.F.	13,8			5,8	1,6					78,8
Raa.	33,4			22,4	8,2					33,6
Web.	21,6	4,8		14,6	11,2	5,0		1,2		31,6
Seu.	2,4			6,4	4,0					87,2
Zol.	0,8			1,2						98,0
Sas.	6,4			25,6	7,8					60,2
Ste.	2,0			10,0						88,8
Lan.	4,0	2,4		1,6		4,8				87,2
Büh.	4,0			8,8	6,0			4,0		77,2
Por.	42,8				0,8					56,4
Mül.				2,0	1,2					96,8
Hech.	2,0			4,0	2,0	1,0				91,0
Sie.					1,0					99,0
Ber.				1,0			1,0			98,0
Hub.	6,0			13,0	2,0	1,0				77,0
Bau.	30,0	4,5		20,0						45,5
Dor.	28,0			10,0	5,0			1,0	3,0	53,0
Die.	6,0			6,0						88,0
Puch.	38,0			16,0	4,0	2,0				40,0

In den Tabellen Nr. 8 bis 10 sind teils Kriterien der allgemeinen, teils der speziellen Auswertung zusammengefaßt und in Symbolen dargestellt. Teilweise handelt es sich bei den Symbolen um Gruppensymbole, d. h. daß ein Zeichen für eine grössere Prozentspanne gewählt wurde.

In der Tabelle Nr. 8 sind vornehmlich die Veränderungen des normalen Parenchyms gezeigt.

In den Rubriken "Verdrängung des normalen Parenchyms" und "Verdrängung der Erythrophoese" stehen die Symbole für folgende Prozentgruppen:

□□□	= Stark	= { 0 - 40 Erythropoetische Zellen pro 500 Zellen über 65 % Plasmazellen
□□	= Mittel	= { 40 - 60 Erythro. Zellen 40 - 65 % Plasmazellen
□	= Schwach	= { 60 - 85 Erythro. Zellen 25 - 40 % Plasmazellen

Bei den Zahlen für die Erythropoese handelt es sich um Zusatzzellen, d. h. Anzahl der erythropoetischen Zellen auf 500 ausgezählte blutkörperchenbildende Zellen.

Bei den Plasmazellen handelt es sich um Vermehrungen innerhalb der Auszählung der 500 allgemeinen Zellen. Die genauen Prozentwerte dieser Auszählung sind in der Tabelle Nr. 9 zu finden. Für die Rubriken "Lymphocyten" und "Monocyten" in Tabelle Nr. 8 sind folgende Symbole gewählt worden:

+++	= Reichlich	= { 15 - 25 % Lymphocyten 4 - 8 % Monocyten
++	= Mäßig	= { 5 - 15 % Lymphocyten 2 - 4 % Monocyten
+	= Wenig	= { 1 - 5 % Lymphocyten 1 - 2 % Monocyten

In den übrigen Rubriken der Tabellen Nr. 8, 9 und 10 sind die Symbole im Sinne von Stärkegraden nach dem Schlüssel am Fuß der Tabelle Nr. 8 verwendet worden.

Die Zahlenangaben sind bis auf die Rubrik "Histiocyten" immer in Prozent angegeben. In der Rubrik "Histiocyten" handelt es sich um Anzahl der Histiocyten pro 500 Zellen allgemein. Ferner ist in Tabelle Nr. 9 die Stärke des Paraproteinhänomens angegeben.

Das Paraproteinhänomen bzw. eigentlich Dysproteinhänomen zeichnet sich durch eine atypische Lagerung der Erythrocyten im Ausstrich aus. Gegenüber sonst normalen, zufälligen Verteilung der Erythrocyten tritt hierbei eine unterschiedlich starke Geldrollenbildung und Agglomeration der Erythrocyten auf. Teilweise bildet sich ein Netz, d. h. die Zellen des Ausstriches liegen nicht gleichmäßig verteilt, sondern es wechseln netzförmig Stellen mit Zellanhäufung und völlig zellfreie Stellen mit einander ab (BORCHERS).

Tabelle Nr. 8

	Plas- mo- cytom	Zellzahl und Vertlg.	Verdrän- gung d. nor. Par.	Verdräng. d. Ery- thropoese	Linksverschieb. Neu- tro	E o	Ery	Relat. Eosino- philie	Histio- cyten	Anisocy- tose d. Erythrocyt.	Lymphocyten groß	klein	Mono- cyten	Thrombo- poese
QUA	γ 1A	+++ o			o		o				+	++	+	oo
ÖLL	γ	+++ o	oo	o		o	o	o		oo	++	+		oo
GEH	γ 1A	++ l	oo	oo	o	o		o		o	++	+	+	
SZE	γ	++ o	ooo	ooo	o					oo	+	+	+	
HIL	γ	+++ o	ooo	ooo		o		o		oo		+		o
KRA		++++ l	oo		o		oo				+	++	++	
RAT	γ	+++ o	o		oo		o				+	++	+	o
SCHW		+++ o	o	oo	o		o				+	+		
WIL	l	+++ o	o	o	o						+++	+	+	o
RIE M		+++ l	oo							ooo	++	+		o
PFL	l	+++ l	ooo	ooo	oo				1		+	++		
RIE F		+++ o	oo		o	o			3	ooo	+	++	+	
RAA		+++ l	ooo	oo				o		oo		++		o
WEB	γ 1A	+++ o	ooo	o	o	o			3	ooo		+		o
SEU	l	++ l			ooo		o			o	++	++	+	
ZOL	γ	+++ o	o	o				oo		o	++	+	++	oo
SAS	γ 1A	+++ o	ooo	ooo						oo		+		
STE	γ	+++ o	o				o			o		+++		o
LAN	γ	++ l		ooo	o	o				oo	++		+	o
BÜH	γ	+++ o		ooo	o	o			3		+	++	+	oo
POR	l	++ o		o	o	o		o	6	o	++		+	o
MUL	γ	+++ o		oo	oo	o	o		3	o	+	++	+	oo
HECH	γ	++ l		o	o		o					++	+	
SIE	γ	+ l	o	oo			o				++			
BER	γ 1A	+++ o			o		o				+	+++	+++	oo
HUB	γ 1A	+ o	oo	oo		o		o	5	ooo	+	+		oo
BAU	γ	+ l		o	o		o					++		
DOR	γ	++ o		o	oo	o	o		15	oo	++	+	+	oo
DIE	γ	+++ o		o	o	o		o	2	o	+	+		oo
PUCH	γ	+ l		oo	oo		oo			oo	++	+++	+++	

ANMERKUNG:

Als Symbole wurden verwandt:

++++ = Massenhaft

+++ = Reichlich

++ = Mäßig

+ = Wenig

l = Gleichmäßig

o = Ungleichmäßig

ooo = Stark

oo = Mittel

o = Schwach

Genauere Beziehung zu den Prozentzahlen der einzelnen Zellen siehe Seite 43

Tabelle Nr. 9

	Para- protein- phäno- men	Proplas- mocy- ten in % 1	Plasmo- cyten in % 2	Verhät- nis von Spalte 2:1	Plas- ma- zell- nester	Arte- fakte	Mitosen der Plasma- zellen %	Mitosen der Neutro- philen %	Mitosen der Erythro- poese %	Mehr- kernig- keit in %	Kernlap- pung in %
Qua.		0,2	7,2	1:0,03	+	++		1,0	1,0	4,2	
Öil.		49,2	3,8	1:13,0	+	++	0,2		0,2	0,6	
Geh.		29,2	21,0	1:1,4			ver- einzel		0,2	35,0	5,0
Cze.		84,2		0:84,2		+				0,8	
Hil.		60,8	25,0	1:2,4	++		0,6			4,0	
Krä.		14,6	25,4	1:0,6		+++	0,2		1,0	0,6	
Rat.		5,4	18,2	1:0,3			0,4	0,4		5,8	0,4
Schw.		15,4	23,2	1:0,7	+		1,4	0,2	0,4	3,0	0,2
Wil.		23,4	2,6	1:9,0	+++		0,2			2,6	
Rie. M.		40,0	0,4	1:100	+++				1,0	2,2	0,6
Pfl.		65,4		0:65,4		++				4,6	
Rie. F.		36,2	3,8	1:9,5			0,4			2,4	
Raa.		68,4		0:68,4	+		1,0			13,2	teilweise stark def
Web.		66,0		0:66,0	+++	+++	0,8		0,6	8,8	
Seu.		4,4	5,2	1:0,8			2,0	0,2	0,6	1,6	
Zol.		10,2	15,0	1:0,67	++	+	0,8	0,2	0,8	3,2	
Sas.		27,8	52,8	1:0,5	+++	+++				6,0	
Ste.		7,2	22,4	1:0,3		+++		0,4	0,8	1,6	
Lan.		13,4		0:13,4			0,4			0,8	
Büh.		12,8	2,0	1:6,0		+	1,2			5,2	
Por.		16,0	2,8	1:5,8	+				0,6	4,8	
Mül.		4,4	10,0	1:0,44		++		0,6	0,2	0,8	
Hech.		1,4	3,4	1:0,4				0,6	0,2	2,0	
Sie.		6,4	32,4	1:0,2					0,4	3,0	
Ber.			7,0	1:0							
Hub.		43,6	0,8	1:50,4	++	+++	1,8			0,4	2,0
Bau.		0,2	8,5	1:0,02				0,2	0,2	11,0	4,0
Dor.		13,4	3,6	1:3,65	++	++	1,0			9,0	
Die.		5,2	8,0	1:0,65		+++	2,0		0,4	8,0	
Puch.		8,0	8,0	1:1,0	++	+++	1,0	0,4			

Tabelle Nr. 10

	rötliche Plasma- färbung in %	Flammende Plasma- zellen	Zellein- schlüsse	Vakuolisierung der Zellen in %		
				groß	mittel	klein
Qua. Wilh.	11, 0	+	6, 0 röt.	3, 4	22, 0	15, 6
Öll. Elis.			34, 2 "	2, 8	6, 8	26, 4
Geh. Wilh.				1, 8	6, 6	4, 0
Cze. Joh.				2, 2	18, 8	32, 4
Hil. Alois					8, 0	51, 0
Krä. Lina	0, 2		9, 8 "		3, 0	28, 0
Rat. Ilse					6, 8	49, 0
Schw. Anna	0, 2		0, 6 "		1, 6	11, 2
Wil. Anna			26, 4 "	3, 2	20, 8	26, 0
Rie. Maria			22, 6 "	15, 0	32, 8	23, 2
Pfl. Elis.					10, 8	64, 2
Rie. Franz	6, 4	+			2, 0	6, 6
Raa. Daniel	7, 0	++				19, 0
Web. Emma			1, 2 "		0, 4	10, 6
Seu. Georg	16, 4	+	2, 4 "	9, 6	21, 2	17, 2
Zol. Karola			0, 4 basophil	1, 2	2, 4	40, 8
Sas. Herm.					15, 2	15, 6
Ste. Barb.						76, 0
Lan. Josef	4, 8		9, 6 röt.			32, 4
Büh. Martha			3, 2 "		1, 2	35, 2
Por. Wilh.	1, 2		89, 6 "		10, 8	36, 4
Mül. Klara			1, 2 "	2, 0	2, 8	21, 6
Hech. Josef	42, 0	+++		3, 0	9, 0	18, 0
Sie. Karl					3, 0	26, 0
Ber. Elis.	55, 0	++			20, 0	34, 0
Hub. Joh.			6, 0 "	8, 0	19, 0	26, 0
Bau. Emma					6, 0	78, 0
Dor. Gottfr.	13, 0			3, 0	11, 0	31, 0
Die. Heinr.	6, 0		3, 0 "	6, 0	22, 0	25, 0
Puch. Franz.	30, 0	++		2, 0	2, 0	13, 0

In der Tabelle Nr. 10 sind noch die Rubriken "rötliche Plasmazellfärbung" und "Flammende Plasmazellen" gegenübergestellt. Es läßt sich nicht jede Plasmazelle, die rötlich tingiert ist, als flammende Plasmazelle ansprechen. So sind in der Rubrik "flammende Plasmazellen" nur jene Fälle angeführt, bei denen deutlich ausgeprägte flammende Zellen gesehen werden konnten.

Auf den nächsten Seiten folgen die allgemeinen Beurteilungen der Fälle.

Qua. Wilhelm

Diagnose: γ -1A Plasmocytom

Reichlich kernhaltige Zellen im Ausstrich, teilweise dicht gedrängt. Starkes Paraproteinphänomen, mäßig Artefakte, an den dichten Stellen des Ausstrichs findet man sie etwas vermehrt. Die Granulopoese ist leicht linksverschoben, sonst aber unauffällig. Lymphocyten und Monocyten finden sich in normaler Zahl. An den dichten Stellen des Ausstrichs finden sich vermehrt unreife Zellformen, so daß das gesamte Zellbild etwas unreifer ist, als es in der Auszählung zum Vorschein kommt. Ebenso scheint die Zahl der Plasmazellen auf das gesamte Präparat bezogen mit 7,4 % etwas niedrig zu sein. Die Plasmazellen sind meist reif, Nukleolen finden sich nur selten. Häufig sind die Zellen vakuolisiert, auch finden sich häufig mehrkernige Formen. Mäßig Flame Cells, vereinzelt Plasmazellnester. Mitosen finden sich nur bei den Neutrophilen und Normoblasten.

Öll. Elisabeth

geb.

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Reichlich kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt. Starkes Paraproteinphänomen. Viele Artefakte. Die Granulopoese ist stärker, die Erythropoese leicht vermindert. Auffallend ist der hohe Anteil der Eosinophilen, die deutlich linksverschoben sind. Wenig Lymphocyten, Monocyten fehlen. Thrombopoese unauffällig. Die Plasmazellen sind stark vermehrt, wobei es sich meist um Proplasmocyten handelt. Häufig Plasmazellnester, vereinzelt Mitosen und mehrkernige Formen. Häufig weisen die Plasmazellen ein bis mehrere, mittel bis große Nukleolen auf.

Geh. Wilhelm

geb. 2.2.04

Diagnose: γ 1A Plasmocytom

Mäßig kernhaltige Zellen im Ausstrich, gleichmäßig verteilt.

Mäßig ausgeprägtes Paraproteinphänomen.

Die Granulopoese ist deutlich vermindert, wobei der Anteil der Eosinophilen relativ hoch ist. Die Granulopoese ist linksverschoben. Die Erythropoese ist gleichfalls vermindert, mäßige Anisocytose der Erythrocyten. Lymphocyten und Monocyten in mäßiger Zahl. Spärliche Thrombopoese.

Die Plasmazellen sind stark vermehrt, es überwiegen dabei die Proplasmocyten. Vereinzelt Mitosen der Plasmazellen und Neutrophilen.

Sehr viele mehrkernige Formen, häufig polyploide Zellen, weniger Kernlappungen.

Cze. Johanna

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Mäßig bis reichlich kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt. Starkes Paraproteinphänomen. Die Granulopoese und die Erythropoese sind fast ganz verdrängt. Vereinzelt hämoblastische Stammzellen. Lymphatische Elemente und Monocyten in mäßiger Zahl. Deutliche Anisocytose der Erythrocyten, spärliche Thrombopoese. Bei den stark vermehrten Plasmazellen überwiegen die Proplasmocyten bei weitem. Über die Hälfte der Zellen wiesen einen mittelgroßen, blaßblauen Nukleolus auf.

Hil. Alois geb. 1.4.00

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Massenhaft kernhaltige Zellen im Ausstrich, teilweise dicht gedrängt. Starkes Paraproteinphänomen. Die Granulo- und Erythropoese sind stark zurückgedrängt, aber in etwa normalen Verhältnissen. Leichte Eosinophilie. Wenig Lymphocyten, zum Teil nacktkernige lymphoide Elemente. Anisocytose und Polychromasie der Erythrocyten. Stark vermehrte Plasmazellen, meist Proplasmocyten, die meist nur einen, kaum angefärbten Nukleolus besitzen. Häufig mehrkernige Formen und Mitosen.

Krä. Lina

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Massenhaft kernhaltige Zellen im Ausstrich, gleichmäßig verteilt. Die Granulopoese ist deutlich vermindert und relativ stark linksverschoben, die Eosinophilen sind in normaler Zahl vorhanden. Die Erythropoese ist deutlich linksverschoben. Bezogen auf die stark verminderte Neutrophilenreihe relativ viel Lymphocyten und Monocyten. Paraproteinphänomen nur schwach ausgeprägt. Reichlich Artefakte. Bei den stark vermehrten Plasmazellen finden sich häufig Proplasmocyten. Nur vereinzelt Plasmazellmitosen, häufiger Normoblastenmitosen. Viele Plasmazellen mit zwei und mehr Kernen, vereinzelt auch Zellen mit rötlicher Plasmagranulierung.

Rat. Ilse

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Massenhaft kernhaltige Zellen, ungleichmäßig verteilt. Deutliches Paraproteinphänomen. Die Granulopoese ist etwas vermindert und stark linksverschoben. Die Erythropoese ist leicht linksverschoben. Lymphocyten und Monocyten in normaler Zahl. Spärliche Thrombopoese.

Die Plasmazellen sind deutlich vermehrt, wobei reichlich Proplasmocyten vorhanden sind. Vereinzelt Mitosen, häufiger mehrkernige Formen. Vielfach undifferenzierbare Stamzellen.

Schwz. Anna geb. 14.8.97 Diagnose γ_{ss} Plasmocytom

Reichlich bis massenhaft kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt. Starkes Paraproteinphänomen, mäßig Artefakte. Die Erythropoese ist deutlich zurückgedrängt, die Granulopoese ist dagegen nur leicht vermindert, doch relativ deutlich linksverschoben! Lymphocyten in mäßiger Zahl, viele nacktkernige lymphoide Zellen, keine Monocyten.

Die Plasmazellen sind stark vermehrt, viele Proplasmocyten. Nur wenige Zellen weisen einen Nucleolus auf. Häufig mehrkernige Formen, vereinzelt Mitosen. Wenig Plasmazellnester.

Wi. Anna Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Reichlich bis massenhaft kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt. Starkes Paraproteinphänomen. Die Granulopoese ist stark zurückgedrängt und stark linksverschoben. Die Erythropoese ist nur leicht vermindert. Reichlich, zum überwiegenden Teil große Lymphocyten, wenig Monocyten.

Die Plasmazellen sind deutlich vermehrt, wobei es sich zum größten Teil um Proplasmocyten handelt. Die meisten Plasmazellulären Elemente weisen einen mittelgroßen Nucleolus auf. Vielfach finden sich auch vakuolisierte Zellen. Vereinzelt Mitosen, mäßig mehrkernige Formen, häufig Plasmazellnester.

Rie. Maria Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Es handelt sich bei diesem Präparat um einen Myelotomie-Ausstrich. Reichlich kernhaltige Zellen, gleichmäßig verteilt. Schwach ausgeprägtes Paraproteinphänomen. Die Granulopoese ist deutlich vermindert. Auffallend ist die relativ hohe Zahl der Lymphocyten. Keine Monocyten. Starke Anisocytose der Erythrocyten. Bei den stark vermehrten Plasmazellen handelt es sich meist um Proplasmocyten. Mäßig mehrkernige Formen, einige Kernlappungen. Häufig Plasmazellnester.

Pfl. Elisabeth Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Reichlich bis massenhaft kernhaltige Zellen im Ausstrich, gleichmäßig verteilt. Starkes Paraproteinphänomen, mäßig Artefakte. Die Granulo- und Erythropoese sind sehr stark zurückgedrängt, wobei die Granulopoese linksverschoben ist. Mäßig Lymphocyten, keine Monocyten, vereinzelt Histiocyten, mäßig nacktkernige lymphoide Zellen.

Die stark vermehrten Plasmazellen sind meist unreif und atypisch. Die Kerne sind meist sehr locker strukturiert. Die Zellen sind stark vakuolisiert. Mäßig mehrkernige Formen.

Rie. Franz geb. 20.9.93

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Reichlich kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt. Starkes Paraproteinphänomen. Die Granulopoese ist zurückgedrängt und etwas linksverschoben. Die Erythropoese ist nur leicht vermindert. Starke Anisocytose der Erythrocyten. Lymphocyten und Monocyten in mäßiger Zahl. Mehrfach Histiocyten und vereinzelt Gewebsbasophile.

Die Plasmazellen sind stark vermehrt, wobei es sich meistens um Proplasmocyten handelt. Teilweise sind azurophile, punktförmige Plasmaeinschlüsse zu beobachten. Mäßig mehrkernige Formen, vereinzelt Mitosen, häufig "Flame Cells", sehr viele Zellen mit rötlichem Plasmasaum.

Ra. Daniel geb. 28.12.97

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Reichlich kernhaltige Zellen im Ausstrich, gleichmäßig verteilt. Die Granulo- und Erythropoese sind stark zurückgedrängt. Sonst aber unauffällig. Starkes Paraproteinphänomen, starke Anisocytose der Erythrocyten.

Die stark vermehrten Plasmazellen sind meist Zellen stärkerer Unreife und Atypie. Alle Zellen sind leicht bis stark rötlich tingiert, wobei die Randpartien stärker erfasst sind. Vielfach typische "Flame Cells". Häufig weisen die Zellen einen großen bis mittelgroßen Nucleolus auf. Viele mehrkernige Formen, mehrfach stark deformierte Kerne.

Vereinzelt reticuläre Stammzellen und Lymphocyten mit Azurgranula.

Web. Emma geb. 99

Diagnose: γ_{ss}^1 A-Plasmocytom

Massenhaft kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt, teilweise dichtgedrängt. Starkes Paraproteinphänomen. Die Granulopoese ist stark zurückgedrängt und linksverschoben, wohingegen die Erythropoese nur leicht vermindert ist. Starke Anisocytose der Erythrocyten.

Lymphocyten in mäßiger Zahl, Monocyten fehlen, mehrfach Histiocyten.

Die Plasmazellen sind stark vermehrt, wobei es sich fast ausschließlich um mehr oder minder atypische Proplasmocyten handelt. Häufig finden sich 1 - 2 große bis mittelgroße Nucleolen. Sehr viele und stark ausgedehnte Plasmazellnester. Vereinzelt schwache rötliche Granulierung der Plasmazellen. Häufig mehrkernige Formen, wenig Mitosen, viele Artefakte.

Seu. Georg geb. 30.3.98

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Mäßig kernhaltige Zellen im Ausstrich, gleichmäßig verteilt. Starkes Paraproteinphänomen. Die Granulopoese ist linksverschoben. Die Erythropoese ist leicht linksverschoben. Starke Anisocytose der

Erythrocyten, Lymphocyten und Monocyten in normaler Zahl. Die Plasmazellen sind geringfügig vermehrt, wobei reichlich Proplasmocyten vorhanden sind, mäßig mehrkernige Formen und Mitosen. Auffallend ist die starke rötliche Komponente der Plasmazellen. Keine ausgesprochenen Flame Cells.

Zol. Karola

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Reichlich kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt. Die Granulopoese ist leicht eingeschränkt. Auffallend ist die starke relative Eosinophilie. Lymphocyten und Monocyten in normaler Zahl, wobei bei den Lymphocyten ein großer Typ überwiegt. Starkes Paraproteinphänomen. Mäßig Artefakte. Die Plasmazellen sind deutlich vermehrt, wobei die Proplasmocyten einen großen Teil einnehmen. Mehrfach Plasmazellnester, mäßig mehrkernige Formen und Mitosen. Bei allen Plasmazellen ist eine leichte Atypie zu bemerken.

Sas. Hermann geb. 16.4.00

Diagnose: 1A Plasmocytom

Reichlich kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt. Kein Paraproteinphänomen. Die Granulo- und Erythropoese sind sehr stark zurückgedrängt, aber etwa normal zusammengesetzt. Wenig Lymphocyten, keine Monocyten. Starke Anisocytose und Deformation der Erythrocyten. Viele Artefakte.

Von den stark vermehrten Plasmazellen sind ein großer Teil Proplasmocyten. Viele Plasmazellnester. Häufig mehrkernige Formen. Keine Mitosen.

Ste. Barbara geb. 2.4.90

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Reichlich bis massenhaft kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt. Schwaches Paraproteinphänomen, reichlich Artefakte. Die Granulopoese ist leicht vermindert, sonst aber unauffällig. Reichlich Lymphocyten, keine Monocyten. Die Erythropoese ist etwas gesteigert. Vereinzelt sind bei den Erythrocyten Jollykörperchen zu sehen. Mäßige Anisocytose der Erythrocyten.

Die Plasmazellen sind stark vermehrt, mäßiger Anteil an Proplasmocyten. Wenig mehrkernige Formen, Mitosen nur bei den Normoblasten, vereinzelt auch bei den Neutrophilen.

La. Josef geb. 16.11.02

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Der Ausstrich ist aus einer Myelotomie gewonnen. Mäßig kernhaltige Zellen, gleichmäßig verteilt. Die Granulopoese ist etwas linksverschoben, etwas vergrößerte neutrophile Plasmagranulation. Die Erythropoese ist stark vermindert. Starke Anisocytose der Erythrocyten. Starkes Paraproteinphänomen. Auffällige Vermehrung von ziemlich polymorphen Proplasmocyten. Wenig mehrkernige Formen und Mitosen. Geringe relative Vermehrung von lymphoiden Zellen und Mono-

cyten. Mäßiger Anteil an Histiocyten.

Büh. Martha geb. 28.10.05

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Reichlich kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt. Starkes Paraproteinphänomen, mäßig Artefakte, häufiger nacktkernige lymphoide Elemente. Die Granulopoese ist leicht linksverschoben. Mäßig Lymphocyten und Monocyten. Die Erythropoese ist stark vermindert. Mehrfach Histiocyten und Hämocytoblasten. Die Plasmazellen sind deutlich vermehrt, wobei die Proplasmocyten stark überwiegen. Häufig mehrkernige Formen, weniger Mitosen. Leichte Anisocytose der Erythrocyten.

Por. Wilhelm geb. 23.6.04

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Mäßig bis reichlich kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt. Die Granulopoese ist relativ etwas linksverschoben, leichte Eosinophilie. Die Erythropoese ist deutlich vermindert. Leichte Anisocytose der Erythrocyten. Lymphocyten und Monocyten in normaler Zahl. Auffällige Vermehrung der Proplasmocyten und weniger der Plasmocyten. Häufig mehrkernige Formen, selten Plasmazellnester. Vereinzelt rötlich tingierte Plasmazellen, jedoch keine ausgesprochenen "Flame Cells".

Kein Parproteinhänomen!

Auffallend sind sehr häufige, nadel- bis knäuelartige rubinrote Einlagerungen, die sich von den üblicherweise als Auerstäbchen beschriebenen durch Dichte und Länge, sowie Anordnung unterscheiden.

Mül. Klara geb. 20.8.15

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Reichlich kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt. Starkes Paraproteinphänomen. Sehr viele Artefakte und nacktkernige Zellen.

Die Neutrophilenreihe ist deutlich linksverschoben, ebenso die Eosinophilen. Es besteht eine leichte Eosinophilie! Lymphocyten und Monocyten unauffällig und in normaler Zahl.

Die Erythropoese ist stark eingeschränkt. Die Thrombopoese ist unauffällig. Vereinzelt fallen polychromatische Erythroblasten durch ihre Größe auf, Mehrfach Histiocyten.

Bei den nur wenig vermehrten Plasmazellen sind der überwiegende Teil reife Elemente, bei denen aber eine gewisse Atypie auffällt. Wenig mehrkernige Formen und wenig Mitosen.

Hech. Josef geb. 12.3.03

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Mäßig bis reichlich kernhaltige Zellen im Ausstrich, gleichmäßig verteilt. Starkes Paraproteinphänomen. Die Granulopoese ist leicht linksverschoben. Mäßig Lymphocyten und Monocyten, Erythropoese unauffällig. Thrombopoese sehr spärlich.

Die Plasmazellzahl ist an der oberen Grenze des physiologischen, wobei der Anteil der Proplasmocyten relativ hoch ist. Es fällt die Häufigkeit der Flame Cells auf! Wenig mehrkernige Formen, Mitosen nur bei den Neutrophilen und Normoblasten. Die Erythropoese ist ganz leicht eingeschränkt.

Sie. Karl geb. 12.4.85 Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Sehr wenig kernhaltige Zellen im Ausstrich, gleichmäßig verteilt. Starkes Paraproteinphänomen. Die Granulopoese ist deutlich vermindert und linksverschoben, ebenso die Erythropoese. Lymphocyten in normaler Zahl, Monocyten fehlen. Gleichfalls konnten keine Thrombopoetischen Zellen gefunden werden. Die Plasmazellen sind deutlich vermehrt, aber der Anteil der Proplasmocyten ist relativ gering. Keine Plasmazellnester, wenig mehrkernige Formen und Mitosen.

Ber. Elisabeth Diagnose: γ_{1A} Plasmocytom

Reichlich kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt. Mäßig ausgeprägtes Paraproteinphänomen. Bei leichter Linksverschiebung der Neutrophilen ist die Granulopoese sonst unauffällig. Reichlich Lymphocyten und Monocyten. Die Plasmazellen sind nur gering vermehrt, nur sehr wenig Proplasmocyten. Viele rötlich tingierten Plasmazellen, häufig auch charakteristisch ausgebildete Flame Cells.

Hub. Johanna geb. 13.4.08 Diagnose: γ_{1A} Plasmocytom

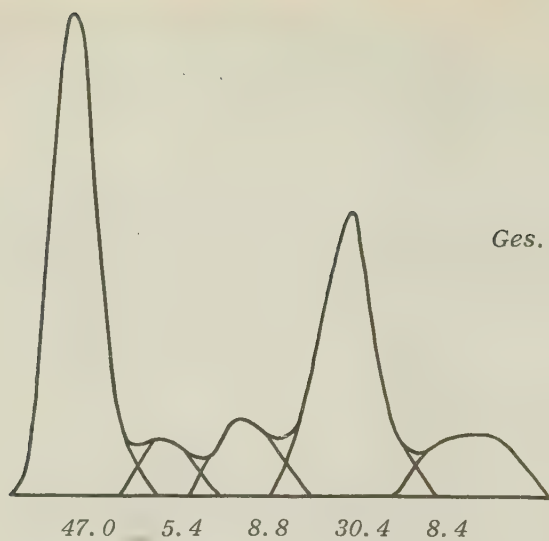
Der Ausstrich bietet nur wenig Material. Wenig kernhaltige Zellen, meist am Rande gelagert, teilweise dicht, ungleichmäßig verteilt. Starkes Paraproteinphänomen, viele Artefakte. Die Granulopoese und die Erythropoese sind stark vermindert, es fällt eine leichte Eosinophilie auf. Lymphocyten in relativ normaler Zahl, kaum Monocyten. Viele nacktkernige Zellen. Starke Anisocytose der Erythrocyten. Mehrfach Histocyten. Die Plasmazellen sind stark vermehrt, größten Teils handelt es sich dabei um Proplasmocyten, aber mehrfach finden sich auch typische Plasmoblasten. Häufig mehrkernige Formen, wenig Mitosen, vereinzelt Kernlappungen. Häufig Plasmazellnester.

Bau. Emma geb. 22.7.96 Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Sehr wenig kernhaltige Zellen im Ausstrich, gleichmäßig verteilt. Die Erythropoese ist etwas vermindert, die Granulopoese leicht linksverschoben. Mäßig Lymphocyten, keine Monocyten. Die Plasmazellen sind kaum vermehrt. Das Plasma ist meist feinwolkig, die Kernstruktur meist feinfädig-dicht. Wenig mehrkernige Formen, Mitosen nur bei den Neutrophilen und Normoblasten. Keine Plasmazellnester.

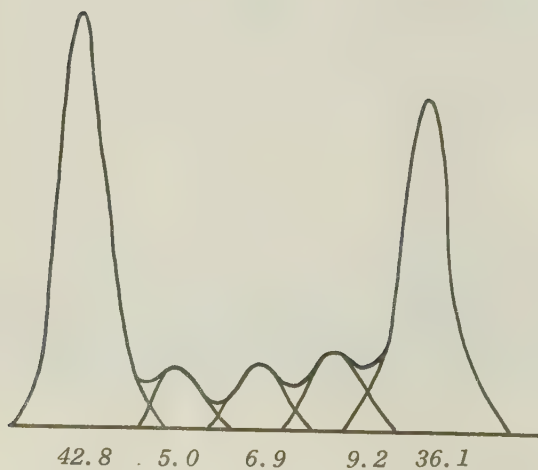
Hu.
Johanna
13. 4. 08

1. 8. 1962



Hil.
Alois
1. 4. 00

17. 5. 1962



Starkes Paraproteinphänomen. Die kernhaltigen Zellen ließen sich nur schlecht anfärben.

Do. Gottfried geb. 5.11.97

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Mäßig kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt. Mäßig Artefakte, mehr nacktkernige Zellen. Der Gesamtcharakter des Ausstriches ist von der Unreife der Zellen beherrscht. Starke Anisocytose der Erythrocyten.

Bei den nur wenig vermehrten Plasmazellen fallen die häufig unscharfen Zellgrenzen auf. Vielfach Plasmazellnester. Kein Paraproteinphänomen. Wenig Mitosen der Plasmazellen, häufiger mehrkernige Formen und Kernlappungen. Keine ausgesprochenen "Flame Cells", vielfach rötlich tingierte Zellen.

Starke Vermehrungen der Histiocyten.

Die. Heinrich geb. 19.2.02

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Reichlich kernhaltige Zellen im Ausstrich, ungleichmäßig verteilt. Sehr viele Artefakte und nacktkernige Zellen. Im gesamten bietet sich ein unreifes Zellbild. Die Granulopoese ist leicht linksverschoben. Reichlich Eosinophile, mäßig Lymphocyten. Die Erythropoese ist leicht zurückgedrängt. Reichlich Megakaryocyten, morphologisch unauffällig. Geringe Anisocytose der Erythrocyten. Die Plasmazellen sind nur wenig vermehrt, mäßiger Anteil an Proplasmocyten. Wenig mehrkernige Formen und Mitosen.

Puch, Franziska

Diagnose: γ_{ss} Plasmocytom

Sehr wenig kernhaltige Zellen im Ausstrich gleichmäßig verteilt. Viele Artefakte und nacktkernige Zellen. Die Erythropoese ist deutlich vermindert. Starke Anisocytose der Erythrocyten. Mäßig ausgeprägtes Paraproteinphänomen. Reichlich Lymphocyten und Monocyten. Reichlich Megakaryocyten.

Deutlich vermehrte Plasmazellen, von denen ungefähr die Hälfte unreife Vorstufen bzw. Proplasmocyten sind. Auffallend sind die roten Säume der Plasmazellen. Häufig Plasmazellnester. Wenig Mitosen. Bei den Neutrophilen vereinzelt Übersegmentierte. Mehrfach lymphoretikuläre Elemente.

3. Diskussion der Ergebnisse

Zur Diskussion dieser Arbeit wurden die erhaltenen Ergebnisse kritisch verglichen und besonders auf gemeinsame Merkmale bei den einzelnen Gruppen und zwar sowohl bei den elektrophoretischen wie auch immunologischen, geachtet.

Auch wurden die elektrophoretischen Unterteilungen mit den immunologischen in Beziehung gesetzt, wobei sich folgendes Verhältnis bot:

Anzahl der Fälle	Elektrophorese	Immunelektrophorese
3	β	$\gamma 1A$
2	γ	$\gamma 1A$
1	$\gamma 2$	$\gamma 1A$
1	β	γss
2	$\alpha 2$	γss
4	$\gamma 1$	γss
12	γ	γss
3	$\gamma 2$	γss
1	$\gamma 1/\gamma$	γss

Aus dieser Aufstellung ist zu sehen, daß sich keine feste Relation zwischen einem elektrophoretischen und einem immunologischen Plasmocytomtyp besteht. Bemerkenswert ist auch, daß die beiden Fälle eines $\alpha 2$ -Plasmocytoms sich immunologisch als γss -Plasmocytom darstellten, im Gegensatz zu anderen Meinungen (71, 106), die besagten, daß ein $\alpha 2$ -Plasmocytom sich immunologisch immer als $\gamma 1A$ -Plasmocytom darstellen würde.

Des weiteren zeigen sich in der Tabelle Nr. 1 keine besonderen Gruppenmerkmale.

In der Tabelle Nr. 2 fällt als einziger der Fall La. Josef auf. Er weist als einziger eine Doppelparaproteinämie auf und bietet in der Ultrazentrifugen den einzigen Fall mit 4 G-Fractionen und einer M-Fraktion. Dieses hebt sich zwar aus dem Rahmen der anderen Fälle heraus, kann aber in diesem Zusammenhang wohl nicht als Gruppenspezifität angesehen werden.

Außer diesem Punkt sind in der Tabelle Nr. 2 keine weiteren Gruppeneigenheiten festzustellen.

Die Tabelle Nr. 3 zeigt die Verteilung der Plasmazelldurchmesser in Prozent und μ . Sowohl die Spektrumsbreite als auch die Lagerung der ermittelten Werte ist bei keiner der Paraproteingruppen charakteristisch. Ferner kommen zweigipfelige Kurven bzw. zweibäuchige Zapfen sowohl bei γss - als auch bei $\gamma 1A$ -Plasmocytomen und ebenso bei γ -, $\gamma 1$ -, $\gamma 1/\gamma$ - und bei β -Plasmocytomen vor.

Sie fehlen bei $\alpha 2$ -Plasmocytomen, was aber auf Grund der geringen Anzahl der $\alpha 2$ -Fälle - nur 2 Fälle - nicht unbedingt als gruppenspezifisch angesehen werden kann.

Analog zur Tabelle Nr. 3 werden in der Tabelle Nr. 4 die Ergebnisse der Kernmessung zusammengefaßt. Auch hier ergeben sich keine Gruppenspezifitäten.

Die Strukturen und Farbtönungen des Plasmazellcytoplasmas wurden in der Tabelle Nr. 5 zusammengefaßt. Auch hier ergeben sich im Punkte der Spektrumsbreite und auch in Hinsicht auf irgendwelche Farb- oder Strukturqualitäten keine Gruppencharakteristika.

In der Tabelle Nr. 6, in der die Qualitäten der Kerne analog zur Tabelle Nr. 5 zusammengefaßt sind, ergeben sich auch keine Gruppenspezifitäten.

In der Tabelle Nr. 7 sind weder in der Anzahl noch in der Größe der Nucleolen irgendwelche Gruppenbesonderheiten festzustellen. In allen Rubriken der Tabellen Nr. 8 bis 10 sind keinerlei Gruppenspezifitäten festzustellen.

Abschließend eine Zusammenstellung humoraler und cytologischer Befunde der in der vorliegenden Arbeit berücksichtigten Fälle:

		Immuno- logisch	Elektro- phorese	Anzahl der G-Fraktio- nen UZ	Flammen- zellen	Plasmazellen	
						reif %	unreif %
Pfl.	E.	γ	γ_2	1	—	—	65,4
Mül.	K.	γ	γ_2	1	—	10,0	4,4
Bau.	E.	γ	γ_2	1	—	8,0	0,2
Ol.	E.	γ	γ	4	—	3,8	49,2
Cze.	J.	γ	γ	1	—	—	84,2
Hil.	A.	γ	γ	1	—	25,0	60,8
Krä.	L.	γ	γ	1	—	25,4	14,6
Rat.	I.	γ	γ	1	—	18,2	5,4
Schwz.	A.	γ	γ	1	—	23,2	15,4
Wil.	A.	γ	γ	1	—	2,6	23,4
Rie.	M.	γ	γ	2	—	0,4	40,0
Zol.	K.	γ	γ	1	—	15,0	10,2
Hech.	J.	γ	γ	1	+	3,4	1,4
Sie.	K.	γ	γ	1	—	32,4	6,4
Dor.	G.	γ	γ	1	—	3,6	13,4
Rie.	F.	γ	γ_1	3	+	3,8	36,2
Seu.	G.	γ	γ_1	1	—	5,2	4,2
Ste.	B.	γ	γ_1	1	—	22,4	7,2
Büh.	M.	γ	γ_1	1	—	2,0	12,8
Pu.	F.	γ	γ_1	2	+	8,0	8,0
Lan.	J.	γ	$\gamma_1 + \gamma$	4	—	—	13,4
Die.	H.	γ	β	1	—	8,0	5,2
Raa.	D.	γ	α_2	1	+	—	68,4
Por.	W.	γ	α_2	1	—	2,8	16,0
Sas.	H.	$\gamma_1 A$	γ	1	—	52,8	27,8
Ber.	E.	$\gamma_1 A$	γ	1	+	7,0	—
Qua.	W.	$\gamma_1 A$	β	1	+	7,2	0,2
Geh.	W.	$\gamma_1 A$	β	4	—	21,0	29,2
Web.	E.	$\gamma_1 A$	β	1	—	—	66,0
Hub.	J.	$\gamma_1 A$	β	3	—	0,8	43,6

ZUSAMMENFASSUNG

In der Weltliteratur finden sich immer wieder Angaben über feste Korrelationen zwischen dem Zellbild und dem Paraproteintyp eines Plasmocytoms. Bei näherem Studium der Literatur, fällt aber auf, daß diesbezügliche Feststellungen sich nicht immer decken, sondern im Gegenteil sich nicht selten widersprechen. Auch liegen einigen Arbeiten nur eine geringe Anzahl von Fällen zugrunde.

So war es Absicht dieser Arbeit, durch die kritische Untersuchung einer ausreichenden Anzahl von Fällen, die bisher vorliegen, die Untersuchungsergebnisse zu untermauern, zu klären oder gegebenenfalls zu widerlegen.

Es wird in dieser Arbeit über 30 Fälle gesicherter Plasmocytome berichtet. Diese Fälle sind aus einem Gesamtmaterial von über 1000 gesicherten Plasmocytomen ausgewählt worden.

In verschiedenen Arbeiten (WUHRMANN u. Mitarb., MANDEMA u. Mitarb. u. a.) wurde mitgeteilt, daß ein direkter Zusammenhang zwischen dem blutchemischen Bild und dem Grad der Unreife und Atypie der Mehrzahl der Myelomzellen im Knochenmarksausstrich besteht. Die Gruppe der Plasmocytome mit α -Mobilität (auch Plasmoblastome genannt) sollte nach diesen Mitteilungen unreife und atypische Zellen aufweisen, die Gruppe derer mit γ -Mobilität hingegen reife und typische Myelomzellen. Zwischen beiden Gruppen bei β -Mobilität wurden mehr oder weniger typische Myelomzellen gesehen. Arbeiten von OHLHAGEN u. Mitarb., BEER u. Mitarb. u. a. unterstützen diese Annahme, während andere Autoren wie KUBOTA und Mitarb., STOBBE, WARNAKOFF u. Mitarb. einen Zusammenhang verneinten.

In der letzten Zeit ist zu dieser Frage insofern ein neuer Gesichtspunkt hinzugetreten, als es die immunelektrophoretischen Untersuchungen zweckmäßiger erscheinen lassen, die Paraproteinämien darnach zu klassifizieren, ob die abartigen Proteine als atypische Bildungen des γ ss-Globulins oder des γ 1A-Globulins angesehen werden können. Zu dieser Frage liegt bisher nur wenig Ergebnismaterial vor, u. a. eine Arbeit von PARASKEVAS u. Mitarb.

Bei unseren Untersuchungen erstreckte sich die cytologische Beurteilung auf eine sehr expansive Beurteilung sämtlicher Charakteristika der Myelom-, Plasma-, u. Retikulumzellen. Es wurde in jedem Fall an großen Zellzahlen eingehende Studien der Zellen insgesamt, der Kerne, Nucleolen und des Plasma vorgenommen. Besonders berücksichtigt wurde auch das Auftreten der als "flame cells" bezeichneten rötlich tingierten Plasmazellen.

Von den 30 untersuchten Fällen über die berichtet wird, waren 24 immunologisch γ ss-Paraproteinämien und sechs γ 1A-Paraproteinämien.

Es fanden sich sowohl bei den γ ss-Paraproteinämien verschiedene Rei-

fungsgrade und unterschiedliche Ausmaße von Zelltypen in jeder Hinsicht und vor allem auch extrem unreife Zellbilder, als auch beim γ_1 A-Typ relativ reife Zellbilder neben unreifen. Auch der Versuch, die elektrophoretische Mobilität zum Reifegrad und zur vorliegenden Atypie in Beziehung zu setzen, führte zu keiner Übereinstimmung. Zwar zeigte sich z.B., daß eines der Plasmocytome mit α_2 -Mobilität einen sehr hohen Anteil unreifer Zellen mit außerordentlicher Atypie aufwies und dabei auch starke Einlagerungen nadelförmiger Paraproteinkristalle, der andere Fall mit gleicher Mobilität zeigte aber nur einen geringen Teil unreifer Zellelemente.

In Bezug auf die "flame cells" hatten PARASKEVAS u. Mitarb. angegeben, daß sich "flame cells" nur bei Plasmocytomen des γ_1 A-Typs finden. Zwar fanden sich in unserem Untersuchungsgut bei zwei von sechs Fällen des γ_1 A-Typs eindeutig und zahlreich flammende Plasmazellen im Knochenmarksausstrich, ebenso konnten wir jedoch auch viermal unter 24 Fällen bei γ ss-Paraproteinämien gesichert und z. T. häufige Plasmazellen dieses Typs sehen. Das ausschließliche Vorkommen von "flame cells" beim γ_1 A-Typ und damit eine gesicherte humoral-cytologische Beziehung kann man also sicher ausschließen. Ferner muß darauf hingewiesen werden, daß flammende Plasmazellen keineswegs nur immer bei jenen Fällen auftraten, bei denen auch sonst eine besondere Unreife oder Atypie der Plasmazellen festgestellt wurde. Ebenso war ihr Auftreten nicht immer mit einer starken Vermehrung plasmacellulärer Elemente insgesamt vergesellschaftet.

In letzter Zeit wurde mitgeteilt, daß gelegentlich statt einer G-Komponente bei Paraproteinämien im Ultrazentrifugendiagramm mehrere G-Komponenten festgestellt wurden. Ergänzend wurde berichtet, daß das Auftreten mehrerer G-Komponenten nur bei Fällen von Paraproteinämien vom γ_1 A-Typ und vor allem beim Auftreten von "flame cells" im Knochenmarksausstrich vorkommt.

Bei unseren Untersuchungen fanden wir in 7 von 30 Fällen mehrere G-Komponenten. Dabei konnte sicher ausgeschlossen werden, daß ein derartiger Befund nur bei Plasmocytomen des γ_1 A-Typs vorkommt. 5 unserer Fälle waren eindeutig immunologisch γ ss-Paraproteinämien. Auch konnte eine Beziehung zwischen dem Auftreten von "flame cells" und mehrerer G-Komponenten nicht festgestellt werden. Diese UZ-Befunde kamen sowohl bei Vorhandensein als auch bei Fehlen von "flame cells" vor. HEREMANS hat die Ansicht vertreten, daß es sich bei den sehr seltenen Plasmocytomen mit α_2 -Mobilität des Paraproteins - deren Vorkommen bis vor kurzem von vielen Autoren bestritten wurde - immer um γ_1 A-Paraproteinämien handelt. Wir verfügen über vier eindeutig gesicherte Plasmocytome mit α_2 -Mobilität, von denen drei immunologisch untersucht werden konnten. Es handelt sich bei diesen dreien jeweils um γ ss- und nicht um γ_1 A-Plasmocytome. Mit diesen Untersuchungen können - wie wir glauben - eine Rei-

he von Mitteilungen, die in der Literatur inzwischen Eingang gefunden haben, ergänzt und z. T. widerlegt werden. Wenngleich man auch weiterhin annehmen muß, daß zwischen Paraproteinbildung und speziellen Strukturelementen ein gesicherter Zusammenhang besteht, so dürften nach diesen Ergebnissen die bisherigen Annahmen, die einen ausreichend wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen bestimmten Paraproteintypen und den bisher untersuchten cytologischen Charakteristika bei Plasmacytomen vermuten, nicht zutreffen.

Die Arbeit wurde an der 1. Medizinischen Klinik der Universität München (Direktor Prof. Dr. H. SCHWIEGK) durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. H. SCHWIEGK und Herrn Priv. Doz. Dr. M. KNEDEL erlaube ich mir für die freundliche Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit und die Überlassung des Institutsmaterials meinen ergebensten Dank auszusprechen. Für Anregungen und Hilfe bei der Arbeit möchte ich Herrn Dr. med. BURKHARDT (1. Med. Klinik) und Herrn Dr. BORCHERS (2. Med. Klinik der Universität München) besonders danken.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. Armstrong, S.H., Budka, M.J.E., Morrison, K.C.:
J. Amer.Chem.Soc. 69, 416 (1947)
2. Astaldi, G., Mauri, C., Wuhrmann, Wunderly, Ch.:
Klin. Wschr. 139, (1954) Haematologica
(Pavia) 37, 105 (1954)
3. Beer, E., Marin, J., Steffen, C.:
Ztschr.ges.inn.Med. 9, 207 (1954)
- 3a. Begemann, H., Rastetter, H., Fink, U.:
Med.Klin. 58, 706 (1963)
4. Bessis, M.: Cytologie Sanguine, Masson Paris (1948)
S, 250 ff
5. Bessis, M.: Die Zelle im Elektronenmikroskop, Sandoz.
6. Bing, J., Fagraeus, A., Thorell, B.:
Acta physiol. scand. 10, 282 (1945)
7. Boivin, P., Hartmann, L.:
Rêv. franc. Et.clin.biol. 3, 48 (1958)
8. Braunsteiner, H.: Proc.Europ.Kongr.Haemat.Kopenhagen (1957)
9. Braunsteiner, H.: Ergebnisse u. Probleme der Elektronen-
mikroskopie in d. klinischen Cytologie
10. Braunsteiner, H.: Physiologie u. Physiopathologie d. weißen
Blutzellen G. Thieme - Verl. Stuttgart (1959)
11. Burnet, McF.: Clonal selection theorie of aquired immunity
Cambridge Universitypress (1959)
12. Burtin, P., Grabar, P., Boussier, G., Jayle, M.F.:
Bull. Soc. Chim. biol. Paris, 36, 1029 (1954)
13. Chadbourn, W., Zinnemann, H.:
Blood 1:1109 (1955)
14. Cooper, E.H., Alpen, E.L.:
Verhandl. 8. Kongr.Europ.Ges.Haemat.
Wien (1961)
15. Cottier, H., Jost, L.:
Verhandl. 8. Kongr. Europ.Ges.Haemat.
Wien (1961)
16. Dahm, K.: Die Medizinische Nr. 3 (18.1.1958)

17. Deutsch, H.F. Alberty, R., A., Gosting, L.J.:
J. biol. Chem. 165, 21 (1946)
18. Dommelen, van, C.K.V.:
Multipel Myeloom Thesis, Amsterdam (1955)
- 18a. Ehrich, W., E.: Klin. Wschr. 33, 315 (1955)
19. Engelhardt, G.: Dtsch. Med. Wschr.: Stuttgart, Nr. 19 u. 20
(1958)
20. Fagraeus, A.: Stockholm, Behringwerke-Mitteil. 30:9 (1955)
21. Fahey, J.L., Potter, M., Gutter, J.F., Dunn, Th. B.:
Blood, Vol. 15, Nr. 1 (Jan. 1956)
22. Fine, J.M., Creyssel, R., Morel, P.:
Rév. d'Hématol. 14, 71 (1959)
23. Frank, F.: Klin. Wschr. 440 (1954)
24. Gordon, Ah., Kell, B., Sebesta, K., Knessel, O., Sorm, F.:
Coll. Trav. Chim. Tschecosl. 15, 1 (1950)
25. Grabar, P.: Ann. Acad. Sci. fenn. (A. 1955) 401
26. Grabar, P.: Ann. Inst. Pasteur 90, 427 (1956)
27. Grabar, P., Fauvert, R., Burtin, P., Hartmann, L.:
Rev. Franc. d'Etud. Clin. et Biol. 1, 175
(1956)
28. Grabar, P., Burtin, P.:
Analyse immuno-électrophorétique
Masson Paris (1960)
29. Grabar, P., Burtin, P.:
Bull. Soc. Chim. biol. 37, 797 (Paris 1955)
30. Grabar, P., Williams, C.:
Biochem. Biophys. Acta 10, 193 (1953)
31. Grabar, P., Williams, C.:
J. Immunol. 74, 158, 397, 404 (1959)
32. Grabar, P., Williams, C.:
Biochem. Biophys. Acta. 17, 67 (1955)
33. Grabar, P., Arch. Sci. biol. 39, 589 (Bologna 1955)
34. Grundmann, E.: Schwz. Med. Wschr. Nr. 40, S. 1186 (1961)
- 34a. Grundmann, E.: Klin. Wschr. 37, 941 (1959)
- 34b. Grundmann, E.: Dtsch. Med. Wschr. 85, 741 (1960)
35. Gugler, E., v. Muralt, G., Bütler, R.:
Schwz. Med. Wschr. Nr. 27, S. 703 (1959)

36. Guglielmo, Di, R.: I Plasmocytomi Rom (1955)
37. Holub Miroslav: Verhandl. 8. Kongr. Europ. Ges. Haemat.
Wien (1961)
38. Haematologische Tafeln Sandoz, Nürnberg (1952)
39. Harboe, N.M.G.: Acta haemat. 20:27 (1956)
40. Harris, S., Harris, T.N., Ogborn, C.A., Farber, M.B.:
J. Exper. Med. 104, 645 (1956)
41. Harris, S., Harris, T.N., Farber, M.B.:
J. Exper. Med. 104, 663 (1956)
42. Heide, K.: Bericht. 9. Tagg. dtsch. Ges. Bluttransf.
Braunschweig (1960) Bibl. Haemat. Vol. 12
pp 245-259
43. Heremans, J.: Les Globulines Sérique du Système Gamma
Masson Paris (1960)
44. Heremans, J.: Clin. Chim. Acta 4, 639 (1959)
45. Hitzig, W.H.: Helv. paediatr. Acta 12, 596 (1957)
46. Hitzig, W.H., Scheidegger, I.J., Bütler, R., Gugler, E.,
Hässig, A.:
Helv. med. Acta 26, 142 (1959)
47. Isliker, H.C.:
Advanc. Protein. Chem. 12, 387 (1957)
48. Isliker, H.C.: Helv. med. Acta. 25, 41 (1948)
49. Isliker, H.C., Lüscher, E.F.:
Helv. med. Acta. 26, 152 (1959)
50. Jorke, D.: Verhandl. Dtsch. Ges. inn. Med. 66. Kongr.
(1960) Bergmann-Verlag
51. Jorke, D.: Verhandl. 8. Kongr. Europ. Ges. Haemat.
Wien (1961)
52. Jorke, D.: Folia haematol., Neue Folge 6, 1-3 (1961)
53. Jorke, D.: Schwz. Med. Wschr. Nr. 26, S. 778 (1961)
54. Jorke, D.: Dtsch. Med. Wschr. Nr. 39, S. 1881-1882
(1961)
55. Jorke, D.: Habilitationsschrift, Jena (1960)
56. Kanther, R.: Forsch. d. Med. 74:169 (1956)
57. Kanzow, U.: Verhandl. 8. Kongr. Europ. Ges. Haemat.
Wien (1961)
58. Klein, P.G., Burkholder, P.M.:
J. Exper. Med. 111, 107 (1960)

59. Knedel, M.: im Druck
60. Knedel, M.: Zur Biochem.u. Immunol. d. γ -Globuline, Habilschr. (1960)
61. Kubota, C., Schwartz, S., Putnam, F.:
Acta haemat. 16:105 (1956 Basel)
62. Leuthardt, F.: Lehrb. d. Physiol. Chem. (1959)
63. Ley, H.: Ztschr. ges. inn. Med. 151:367 (1954)
- 63a. Le Xuan-Chat: Sang 28:620 (1957)
64. Lichtenstein, L., Jaffé, H. L.:
Arch. Path. 44, 207 (1947, Chicago)
65. Mandema, E.: Over het Multipel Myeloom en de Macroglobulinaemia Academ. Proefschr. Gronongen (1956)
66. Martin, E., Scheidegger, J.:
Schwz. Med. Wschr. 87, 286 (1957)
67. Miyoshui, Kazuo (Tokio, Jap):
5. Kongr. Europ. Ges. Haematol.
- 67a. Moeschlin, S., Pelaez, J. R., Hugentobler, F.:
Acta haemat. 6, 321 (1951)
- 67b. Moeschlin, S.: Acta haematol. 2, 399 (1949)
- 67c. Moeschlin, S., Demiral, B.:
Klin. Wschr. 30, 827 (1952)
- 67d. Mohr, U., Dontenwill, W., Schauer, A.:
Klin. Wschr. 1, S. 25 - 27 (1963)
68. Ohlhagen, B. Thorell, B., Wising, P.:
Scand. J. Clin. Lab! Invest. 1:49 (1949)
69. Ouchterlony, O.: Acad. Kemi 26 B, 1, 43, 55 (1949)
70. Oudin, J.: C. r. Acad. Sci. Paris 222, 115 (1946)
71. Paraskevas, F., Heremans, J., Waldenström, J.:
Acta med. scand. Vol. 170, fasc. 5 (1961)
72. Pende, D., Chiariolini, T.:
Plasma (Milano) 1, 81 (1954)
73. Policard, A., Collet, A., Giltaire-Ralyte, L.:
Rév. hémat. 9, 403 (1954)
74. Riva, G., Dialer, K., Hässig, A.:
Helv. Med. Acta Vol. 18, Fasc. 4/5
pp 401 - 404 (1951)

75. Riva, G.: Die Makroglobulinämie Waldenström,
B. Schwabe-Verlag
76. Riva, G., Hässig, A., Barandun, S., Cottier, H.:
Das Antikörpermangelsyndrom,
Schwabe-Verlag (1959)
77. Roulet, D.L.A., Spengler, G.A., Gugler, E., Bütler, R.,
Ricci, C., Riva, G., Hässig, A.:
Helv. Med. Acta, Vol. 28 Fasc. 1 & 2 (1961)
78. Sandberg, A., Woernly, D.L., Crosswhite, L.H.:
Cancer, Vol. 12, No. 4 Juli/Aug. (1959)
79. Scheidegger, J.: Int. Arch. Allergy 7, 103 (1955)
80. Scheiffarth, F., Götz, H., Zicha, L.:
Z. Immunol. Forsch. 115, 92 (1958)
81. Scheiffarth, F., Götz, H., Soergel, :
Klin. Wschr. 36, 82 Hft. 2 (1958)
82. Scheiffarth, F., Götz, H., Frenger, W.:
Ärztl. Wschr. 11, 573 (1956)
83. Schneiderbaur, A., Rettenbacher, F.:
Wiener Med. Wschr. 1, 30-33 (1961)
84. Schneiderbaur, A.: Wiener Med. Wschr. 1, 19-23 (1958)
85. Schönenberger, M., Schmidtberger, R., Schultze, H.E.:
Ztschr. Naturforsch. 13b 761 (1958)
86. Schultze, H.E.: Mal. infett. 12, 129 (1960)
87. Schultze, H.E.: Dynamik des Eiweißes, 10. Colloqu. Ges.
phys. Chem. Mosbach/Baden (1959)
Speinger-Verlag (1960)
88. Schultze, H.E., Schwick, G.:
Behring-Werke Mitteil. 33, 11 (1957)
89. Schultze, H.E., Göllner, I., Heide, K., Schönenberger, M.,
Schwick, G.:
Ztschr. Naturforsch. 10b, 463 (1955)
90. Sorkin, E.: Schwz. Med. Wschr. Nr. 36 (1962)
91. Spengler, G.A., Roulet, D.L.A., Bütler, R., Hässig, A.,
Riva, G.:
Schwz. Med. Wschr. Nr. 44, S. 1262 (1960)
92. Stobbe, H.: Hämatologischer Atlas, Akademie-Verlag
Berlin (1959)
93. Stobbe, H.: Ztschr. ges. inn. Med. 10, 1085 (1955)

94. Stobbe, H.: Schwz. Med. Wschr. Nr. 44, S. 1265 (1960)
95. Stokenius: Proc. Europ. Kongr. Haemat. Kopenhagen (1957)
96. Thorell, B.: Studies on the formation of cellular substances during blood cell production Klimpton (1947)
97. Tiselius, A.: Biochem. J. 31, 1464 (1937)
98. Unna, P.G.: Monatsschr. prakt. Dermat. 12, 296 (1891)
99. Uriel, J.: Bull. Soc. Chim. Biol. Suppl. I, 105 (Paris 1957)
100. Uriel, J., Götz, H., Grabar, P.: Schwz. Med. Wschr. 87, 431 (1957)
101. Waldenström, Snapper: Dok. Adv. int. Med. 5: 398 (1952)
102. Warnakoff, H., Brüchler, H.: Acta haemat. Basel 16, 116 (1959)
103. Wellensieck, H.: Beitr. path. Anat. 118. 173 (1957)
104. Wieme, R. J.: Bull. Soc. Chim. Biol. 37, 995 (Paris 1955)
105. Wollensak, J., Seybold: Ztschr. Naturforsch. Bd. 11b Hft. 9/10 (1956)
106. Wuhrmann, Wunderly, Ch.: D. Bluteiweißkörper des Menschen (1957)
107. Wuhrmann, Wunderly, Hugentobler: Dtsch. Med. Wschr. 16:481 (1949)
108. Wuhrmann, Wunderly, Hugentobler: Dtsch. Med. Wschr. 1:681 (1949)
109. Wuhrmann, Märki, H. H.: Schwz. Med. Wschr. Nr. 36, S. 1003 (1960)
110. Wunderly, Ch.: Experimentia 13, 421 (1957)

LEBENS LAUF

Am 8. November 1938 wurde ich als 3. Kind des o. Professors Dr. Ing. Theodor Bödefeld und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Geck in München geboren.

1945 trat ich in München in die Volksschule ein. Die ersten drei Klassen der Oberschule besuchte ich in München. 1952 kam ich nach Berlin, wo ich bis zum Abitur 1958 die Malvida v. Meysenbugschule besuchte.

Im Sommer 1958 begann ich das Medizinstudium in Berlin, wo ich nach dem 2. Semester das Vorphysikum ablegte. Zum Wintersemester 1959/60 ging ich an die Ludwig-Maximilians-Universität in München, machte im Sommersemester 1960 das Physikum und beendete am 17. 12. 63 das Staatsexamen.

Zur Zeit leiste ich im Tegernseer Kreiskrankenhaus den chirurgischen Anteil der Medizinalassistentenzeit ab.

